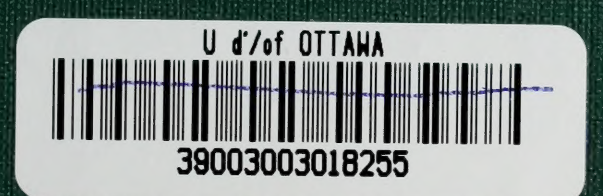
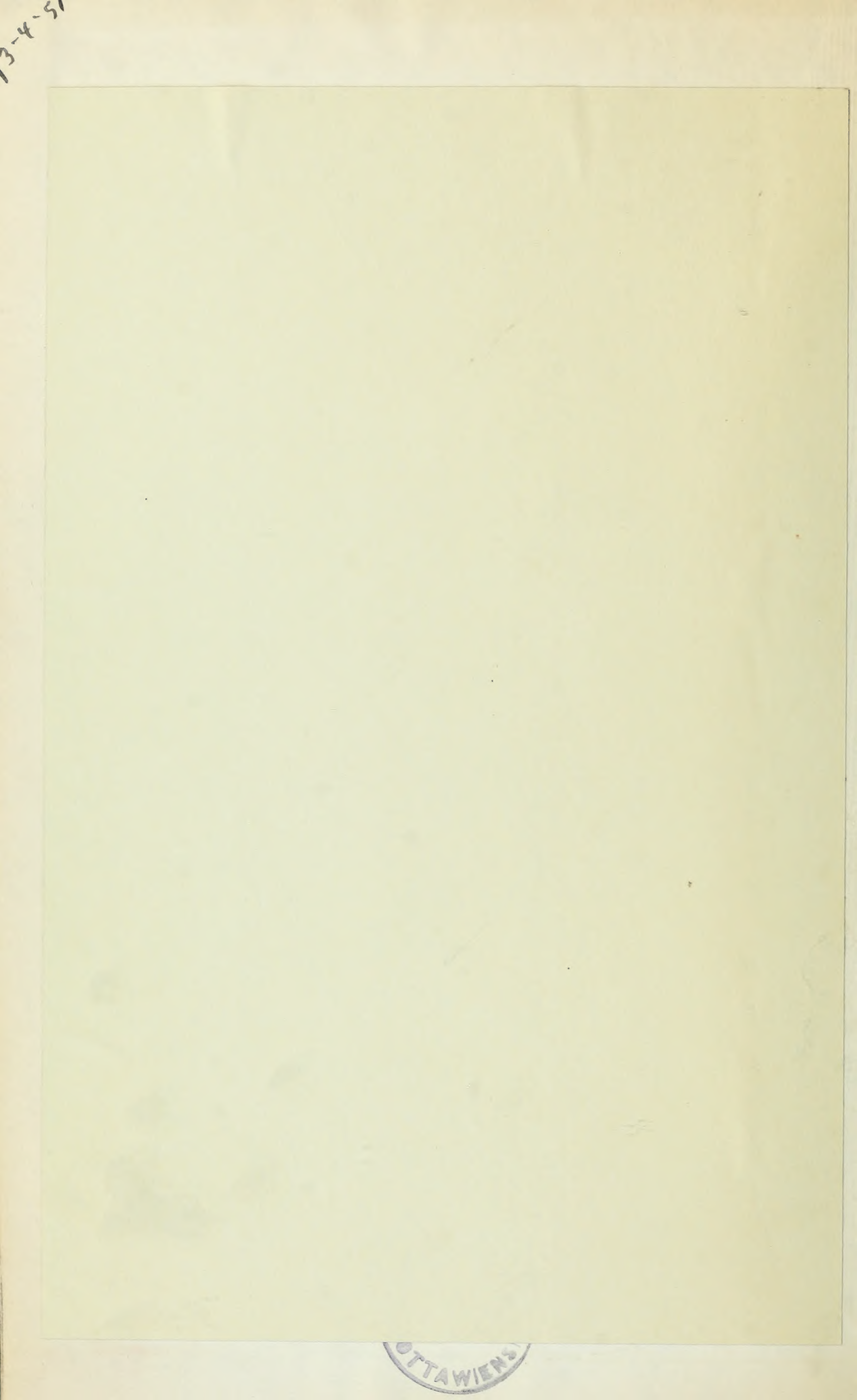

U d'/of OTTAWA
39003003018255



13-4-51

J. TARBOURIECH

Chef des Travaux pratiques de Chimie
à l'Ecole supérieure de Pharmacie
de Montpellier

LA PURINE

ET SES DÉRIVÉS

MONTPELLIER. — DELORD-BOEHM ET MARTIAL.

ECOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

THÈSE

Présentée au Concours d'Agrégation le 1er Février 1904

(SECTION DE PHYSIQUE, CHIMIE ET TOXICOLOGIE)

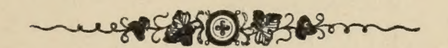
LA PURINE

ET SES DÉRIVÉS

PAR

J. TARBOURIECH

LICENCIÉ ÈS SCIENCES PHYSIQUES
PHARMACIEN DE 1re CLASSE (Diplôme supérieur)
CHEF DES TRAVAUX PRATIQUES DE CHIMIE A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE
DE PHARMACIE DE MONTPELLIER
OFFICIER D'ACADÉMIE



MONTPELLIER
IMPRIMERIE DELORD-BOEHM ET MARTIAL

1904



ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

CONCOURS D'AGRÉGATION

Juges du Concours

MM. MOISSAN, *Président*.
JUNGFLEISCH.
BOUCHARDAT.
GAUTIER.
BERTHELOT.
MASSOL.
FAVREL.

Juges Suppléants

MM. VILLIERS-MORIAMÉ.
OUVRARD.
LEBEAU.
MOUREU.

Candidats

MM. BOUGAULT.
COUSIN.
DEFACQZ.
DELÉPINE.
FRANÇOIS.
GIRARDET.
GUERBET.
MOURLOT.
TARBOURIECH.
TASSILLY.
VALEUR.

HISTORIQUE

L'idée première qui devait permettre de réunir en un groupe essentiellement homogène des composés naturels d'origine aussi diverse que l'acide urique et la caféine revient à Stenhouse (1). En soumettant la caféine, dont il venait de signaler la présence dans le Maté, à l'action successive de l'acide azotique et de l'ammoniaque, ce savant constata la formation d'une substance douée d'une magnifique coloration rouge, extrêmement ressemblante à celle que William Prout (2) avait obtenue avec l'acide urique, et à laquelle Vöhler et Liebig (3) avaient donné le nom de *murexide*. L'hypothèse d'une parenté entre ces deux corps, fortifiée par les travaux de Rochleder (4), fut enfin définitivement démontrée par les recherches de E. Fischer (5); de même que, par des traitements différents, Brugnatelli (6) d'une part, Fourcroy et Vauquelin (7) d'une autre, avaient caractérisé l'un l'alloxane, les autres l'urée, parmi les produits de décomposition de l'acide urique, de même Fischer, traitant la caféine par l'eau de chlore, constata son dédoublement en monométhylurée et diméthylalloxane.

Déjà, en 1838, Wöhler et Liebig (8) avaient établi la composition

(1) Ann. Ch. Pharm., 45, 371-46, 227 (1843).
(2) Philosophical transactions of the Royal Society London, 1798. 15.
(3) Ann. Ch. Ph., 26, 241 (1838).
(4) Id., 71, 1 (1849), et Journ f. Prakt. Ch., t. 130, p. 98 (1864).
(5) Berichte, 14, 637 et 1905 (1881), et Liebig's Ann., 215, 253 (1882).
(6) Giornale di Fisica, Chimica, etc., II, p. 38 et 117.
(7) Annales du Museum, 1, 98 (1802)
(8) Ann. Ch. Ph., 26, 340 (1848).

d'un produit découvert vingt ans plus tôt par Marcet (1), et qu'ils reconnurent ne différer de l'acide urique que par un atome d'oxygène en moins ; ce corps, qui était le plus simple du groupe et qui en devint la base, était la *xanthine*.

En 1842, Woskresensky (2) découvrit la *théobromine*, qui prit bientôt place à côté des composés précédents : Glasson (3) montra, en effet, qu'elle donnait naissance par oxydation à un homologue de l'alloxane ; Strecker (4) la transforma par méthylation en caféine, et E. Fischer (5), la traitant par l'eau de chlore comme il l'avait fait pour ce dernier corps, obtint de la monométhylalloxane et de la monométhylurée.

La *paraxanthine*, découverte en 1879 par Thudichum (6), fut préparée ensuite par Salomon (7) par un procédé de synthèse qui ne laissait aucun doute sur son analogie avec les bases précédentes.

Ce même auteur retira, en 1885 (8), de l'urine humaine un composé qu'il put transformer en caféine (9) : c'est l'*hétéroxanthine*. Sa présence dans l'organisme animal, à la suite d'ingestion de théobromine, fut démontrée par Gottlieb et Bondzinsky (10), et cette formation établit une relation indiscutable entre ce composé et les corps du groupe xanthique.

En 1888, Kossel (11) retira de la feuille de thé une base qui se rapprochait entièrement des précédentes, tant par son mode de synthèse que par ses produits de dédoublement sous l'action du chlore humide ; en raison de son origine, il l'appela *théophylline*.

(1) An essay on the Chemical history and medical treatments of calcal disorders. London, 1817.

(2) Id., 41, 125.

(3) Ann. d. Ch., 61, 325 (1847).

(4) Id., 118, 170 (1861).

(5) Berichte, t. 15, p. 32. Ann. d. Ch., 215, 303 (1882).

(6) Zeitsch. f. Ph. Chem., 11, 415.

(7) Berichte, 16, 195 (1883). 18, 3406.

(8) Id., 18, 3407 (1885).

(9) Zeits. f. Ch. Ph., 21, 169 (1895).

(10) Berichte, 28, 1113 (1895).

(11) Berichte, 21, 2164. Zeitsch. f. Physiol. Ch., 13, 298.

La constitution de l'*hypoxanthine*, quoique cette substance fût découverte depuis 1850 (1), est restée obscure jusqu'à ces dernières années. C'est seulement par les travaux de Kruger (2) et de Fischer (3) qu'on est arrivé à connaître d'une façon certaine la structure de cette base et à établir ses relations exactes avec la xanthine.

Enfin, à côté des composés précédents et ne différant de certains d'entr'eux que par la présence dans leur molécule d'un groupement aminé AzH^2, prirent place successivement la *guanine*, retirée du guano en 1845 (4), et l'*adénine* extraite par Kossel des nucléines (5).

Tous ces composés naturels constituaient, jusqu'à ces derniers temps, le groupe désigné sous le nom de *groupe xanthique*.

Quand leur constitution intime fut connue d'une façon certaine ; quand, par l'étude de leurs produits de dédoublement ou leurs méthodes de synthèse, on put savoir non seulement quels étaient les groupements particuliers qui contribuaient à la formation de leur édifice moléculaire, mais encore de quelle façon ces éléments divers étaient soudés entr'eux, on s'occupa de représenter ces corps par des formules développées qui pussent rendre compte pour chacun d'eux de tous les phénomènes connus.

Avec une perspicacité exceptionnelle et une rare bonne fortune, dès 1875, et alors qu'aucun procédé de synthèse n'apportait à son hypothèse l'appui des données expérimentales, Medicus (6) avait proposé pour l'acide urique la formule de constitution qui, dix ans après, fut reconnue par Fischer (7) comme indiscutablement vraie. Cette formule est la suivante :

$$
\begin{array}{lllll}
 & AzH - CO & & & \\
 \diagup & & | & & \\
CO & & C - AzH & \diagdown & \\
 & & & & CO \\
 \diagdown & & \| & \diagup & \\
 & AzH - C & - AzH & &
\end{array}
$$

Ac. urique

(1) Ann. d. Ch., 73, 328 (1850).

(2) Zeits. f. Physiol. Chem., 18, 445 (1894).

(3) Berichte, 30, 2228 (1897).

(4) Poggend. Ann., 65 (1845). Ann. d. Chem., 58, 20; 59, 58.

(5) Berichte, 18, 79, 1928 (1885). Zeits. f. Physiol. Chem., 10, 250; 12, 241.

(6) Liebig's Ann. d. Chim., 175, 243 (1875).

(7) Berichte, 17, 1776 (1884).

La xanthine, de son côté, prenait une formule identique à la précédente, mais avec un atome d'oxygène en moins :

```
     AzH — CO
    /      |
  CO       C — AzH\
    \      ||      >CH
     AzH — C  — Az//
```

Xanthine

Enfin l'hypoxanthine, qui possède à son tour un atome d'oxygène de moins que la xanthine, correspondait à la formule :

```
     AzH — CO
    /      |
  HC       C — AzH\
    \\     ||      >CH
     Az —  C  — Az//
```

Hypoxanthine

Cette dégradation régulière de l'oxygène devait naturellement amener les chimistes à la conception encore théorique d'un composé qui, ayant perdu le dernier atome d'oxygène contenu dans l'hypoxanthine, aurait la formule de constitution ci-dessous :

```
     Az = CH
    /     |
  CH      C — AzH\
    \\    ||      >CH
     Az — C  — Az//
```

Ce composé, hypothétiquement prévu par Fischer en 1884 et envisagé dès cette époque comme la base du groupe xanthique, fut enfin obtenu par lui en 1898 (1). C'est *la purine*.

Le simple examen de sa formule et son rapprochement avec celle des composés naturels décrits plus haut justifient suffisamment le choix de ce savant. La structure de la purine est, en effet, identique avec celle de ces composés, et tandis que ceux ci sont formés de carbone, d'hydrogène, d'oxygène et d'azote, la disparition de l'oxygène

(1) Berichte, t. 31, p. 2550 (1898).

fait de la purine un corps simplement ternaire, d'où, par introduction successive de un, deux ou trois atomes de ce métalloïde, on fera dériver tour à tour l'hypoxanthine, la xanthine et l'acide urique, qui conserveront, dans l'agencement de leurs atomes d'azote et de carbone, la disposition exacte qu'ils présentaient dans la purine. Ce corps, le plus simple du groupe, tant par le nombre des éléments qui le constituent que par le développement de sa formule, et duquel naissent tous les autres par des complications successives et diverses, mais qui respectent toujours sa structure en ce qu'elle a d'essentiel, méritait donc parfaitement d'en être considéré comme la base.

Telles sont, brièvement énumérées, les origines de ces produits naturels et de leur base artificielle qui constituent, avec une foule de composés synthétiques intermédiaires, halogénés, oxygénés, sulfurés, aminés, alcoylés, etc., le groupe nouveau *de la Purine et de ses dérivés.*

STRUCTURE DES COMPOSÉS PURIQUES

LIMITES DU GROUPE ET NOMENCLATURE DES DÉRIVÉS

Le groupe de la purine comprend tous les corps qui possèdent dans leur formule de structure le noyau hétérogène C^5Az^4 désigné par Fischer sous le nom de *noyau purique* (1). Les composés qui le constituent doivent contenir à la fois le groupement cyclique de la pyrimidine et celui des glyoxalines, réunis par deux atomes de carbone communs, ainsi que cela résulte du schéma de ce noyau :

$$
\begin{array}{lllll}
Az & - & C & & \\
| & & | & & \\
C & & C & - & Az\diagdown \\
 & & & & \quad\quad >C \\
| & & | & & \\
Az & - & C & - & Az\diagup
\end{array}
$$

On pourrait se demander si l'on doit réunir aux corps présentant la structure ci-dessus les divers uréides que l'on peut obtenir par le démembrement de ces formules ou les corps qui servent à établir synthétiquement l'édifice des composés puriques ; ce n'est point là l'opinion de Fischer (2), qui fait remarquer avec juste raison qu'il y a autant de différence entre l'acide urique et l'acide parabanique qu'il en existe entre la pyridine et la quinoléine ou entre le benzène et le naphtalène. D'ailleurs, si la décomposition des corps puriques donne lieu dans des conditions déterminées à la formation d'uréides nettement définis, elle produit, dans d'autres cas, des composés qui, comme la méthylamine et le glycocolle, appartiennent aux séries les plus diverses de la chimie organique et qu'on ne peut songer à étudier à cette occasion.

(1) Berichte, 32, 447.
(2) Berichte, 32, 446.

D'autre part, il est légitime, à mon avis, de revendiquer comme dérivés du groupe purique tous les composés qui contiennent le noyau ci-dessus, et de ce fait il paraît entièrement inutile de considérer comme constituant un groupe à part les produits obtenus récemment par réduction électrolytique des bases puriques. Ces corps ne diffèrent des précédents que par addition d'hydrogène, et la *purone*, ainsi qu'on a voulu la nommer (1), ne doit pas être envisagée comme un noyau nouveau, mais comme le premier terme d'une classe nouvelle dérivée du groupe purique : celle des *hydro-oxypurines.*

La structure des composés puriques repose tout entière sur celle de l'acide urique qui répond à la formule I.

La préparation de la purine, en partant de l'acide urique, montrera bientôt que cette base n'est autre chose que de l'acide urique qui a perdu ses trois atomes d'oxygène. Il est évident que cette disparition d'un élément bivalent doit s'accompagner, pour le maintien de l'équilibre moléculaire, de l'apparition d'un nombre égal de liaisons éthyléniques qui se substituent chacune à la double atomicité laissée libre par la suppression de l'oxygène (formule II).

```
    HAz — CO                          Az = CH
     |     |                           |    |
I   OC     C — AzH\              II   HC    C — AzH\
     |     ||      >CO                ||    ||      >CH
    HAz — C — AzH/                    Az — C  —  Az//
```

En même temps, l'hydrogène doit passer de l'azote sur le carbone avec lequel l'unit la liaison éthylénique.

Ces transpositions moléculaires continuelles seraient évitées si l'on représentait l'acide urique par la formule isomérique ci-dessous et les oxypurines en général par des formules analogues :

```
         Az = COH
          |    |
III    OHC     C — Az\
          ||   ||     >COH
         Az — C — Az//
```

(1) Berichte, t. 34, 258 (1901).

Mais il est plus rationnel d'adopter pour les composés oxygénés la structure représentée par la formule I, en considérant que par méthylation de ces composés le radical alcoolique qui se substitue à l'hydrogène est toujours fixé à l'azote ; c'est ce que démontre la formation de méthylamine, de sarcosine, etc., que l'on obtient par décomposition de ces produits.

D'autre part, il est facile de voir que l'atome de carbone en position 8 doit pouvoir échanger une double liaison avec l'un quelconque des atomes d'azote voisins, et la purine doit pouvoir être représentée par l'une ou l'autre des deux formules IV et V.

$$\text{IV}\quad \begin{array}{lll} \mathrm{Az} = & \mathrm{CH} & \\ \ \ | & \ | & \\ \mathrm{HC} & \mathrm{C} - \mathrm{AzH}\diagdown & \\ \ \ \| & \ \| & \quad\rangle \mathrm{CH} \\ \mathrm{Az} - & \mathrm{C} - \mathrm{Az}\diagup\!\!\diagup & \end{array} \qquad\qquad \text{V}\quad \begin{array}{lll} \mathrm{Az} = & \mathrm{CH} & \\ \ \ | & \ | & \\ \mathrm{HC} & \mathrm{C} - \mathrm{Az}\diagdown\!\!\diagdown & \\ \ \ \| & \ \| & \quad\rangle \mathrm{CH} \\ \mathrm{Az} - & \mathrm{C} - \mathrm{AzH}\diagup & \end{array}$$

ou mieux, il doit exister deux composés isomériques correspondant à ces deux formules. En fait, on ne connaît encore qu'un seul corps ayant la composition de la purine ; mais, par contre, Fischer a pu obtenir deux dérivés monométhylés, l'un ayant son radical alcoolique en position 7, l'autre en position 9.

Quand les faits n'indiqueront pas la place réelle de la double liaison, on l'établira toujours entre les atomes 8 et 9.

On retrouvera cette isomérie dans un grand nombre de dérivés puriques qui possèdent cette double liaison, c'est-à-dire dans tous ceux qui ne possèdent pas d'oxygène en position 8.

La formule de constitution de la purine dérive donc de la structure de l'acide urique, et comme conséquence celles de tous les composés puriques en dérivent également.

De nombreuses formules avaient été proposées pour ce corps, parmi lesquelles on peut citer celles de Fittig, A. Gautier, E. Fischer, etc. Celle que les connaissances actuelles ont justifiée est due à Médicus Après avoir fait la synthèse des acides méthyluriques, et, en particulier, celle de l'hydroxy-caféine, E. Fischer lui-même l'a adoptée (1), en abandonnant celle qu'il avait proposée à la suite de l'étude de la caféine.

(1) Berichte, 30, p. 549.

L'un des principaux avantages que présente la considération de la purine comme base des corps xanthiques est de permettre une nomenclature simple et logique des composés extrêmement nombreux qui constituent ce groupe. Dans ce but, Fischer a proposé (1) de numéroter de 1 à 9 les atomes de carbone et d'azote comme l'indique le schéma suivant :

```
1   Az = CH 6
     |    |        7
2 HC    5 C  — AzH\
     ||   ||          >CH 8
3   Az — CH —  Az//
          4        9
```

La formation des dérivés résulte de l'introduction dans cette formule ou de la substitution aux divers atomes d'hydrogène des éléments les plus variés, Cl, I, O, S, AzH^2, CH^3, C^6H^5, dont on précise la place dans la molécule par l'indication numérique du chaînon où s'est faite la substitution. Les corps correspondant aux formules ci-dessous portent respectivement les noms de :

2-6-8-trichloropurine.

3-7-diméthyl 2-6-dioxypurine.

2-amino 6-oxypurine.

```
Az = CCl                  HAz — CO                      HAz — CO
 |    |                     |    |                        |     |
ClC   C — AzH\              OC   C — Az CH³\         AzH²C     C — AzH\
 ||   ||       >CCl         |    ||          >CH        ||     ||       >CH
Az — C  —  Az//          CH3Az — C ——— Az//             Az — C  —  Az//
2-6-8-trichloropurine    3-7-diméthyl 2-6-dioxypurine   2-amino 6-oxypurine
```

Pour l'ordre à suivre dans l'énumération des groupes substitués, on se conforme aux règles générales de la nomenclature établie par le Congrès de Genève.

Cependant et contrairement à l'usage général, on précise souvent la place de la substitution avant d'en indiquer la nature. Nous nous conformerons à cette manière d'énoncer la constitution

(1) Berichte, 32, 448 (1899).

des corps, parce que c'est celle qu'ont adoptée Fischer et les divers auteurs qui ont étudié les composés de ce groupe.

A. Dans cette étude, on envisagera les composés puriques, plus spécialement au point de vue chimique proprement dit, c'est-à-dire qu'on s'occupera surtout de leurs procédés de synthèse, des réactions qui mettent en vue leur constitution intime, leur rôle chimique et les relations qui les unissent aux autres composés du même groupe.

Dans la nécessité à laquelle nous sommes contraint de limiter ce travail, nous nous contenterons d'y joindre, avec les origines naturelles des principaux composés, les procédés généraux qui permettent de les extraire des organes végétaux ou animaux, et nous signalerons, pour chacun d'eux, les applications pharmaceutiques dont ils sont l'objet ou l'intérêt que la physiologie retire de la connaissance de leurs propriétés. Par contre, nous considérons comme en dehors du cadre d'un travail de ce genre l'étude, même sommaire, et qui deviendrait forcément incomplète, de certaines questions qui se rattachent cependant d'une façon immédiate au sujet principal.

C'est ainsi qu'on ne fera pas l'étude détaillée des sels que fournissent les composés puriques comme la théobromine, la caféine, l'acide urique, pas plus qu'on ne s'attachera à exposer les très nombreuses méthodes qui permettent de doser ces corps dans les produits organiques qui les contiennent. Ainsi limité, ce travail comprend encore l'étude de plus de 180 composés différents.

CLASSIFICATION DES COMPOSÉS PURIQUES

Les corps de ce groupe connus jusqu'à ce jour peuvent se ranger en sept classes principales :

1° Purines (comprenant la purine et ses homologues alcoylés ou phénylés);

2° Oxypurines ;

3° Aminopurines ;

4° Amino-oxypurines ;
5° Thiopurines ;
6° Hydro-oxypurines ;
7° Hydro-aminopurines.

A chacune de ces classes correspondent de nombreux dérivés halogénés qui sont souvent des termes de passage importants pour l'obtention synthétique des composés puriques.

CHAPITRE PREMIER

PURINES

Le groupe des purines comprend les corps suivants :

La purine proprement dite, la 7-méthylpurine, la 9-méthylpurine et la 9-phénylpurine.

Purine

```
 Az = CH
 |    |
HC    C — AzH\
||    ||      >CH
 Az — C  —  Az//
```

Ainsi qu'on l'a vu plus haut, la purine n'est autre chose que de l'hypoxanthine, de la xanthine ou de l'acide urique qui auraient perdu respectivement un, deux ou trois atomes d'oxygène.

Les tentatives de réduction de l'acide urique sont assez anciennes. Elles remontent à Strecker (1) qui, partant de ce fait depuis longtemps connu, que la xanthine possède un atome d'oxygène de moins que l'acide urique, essaya de passer de ce dernier corps au premier en le réduisant par l'amalgame de sodium. Cet auteur crut avoir opéré cette réduction, mais ses essais ont été répétés par Fischer, qui n'a pas confirmé ces résultats.

En 1884, E. Fischer essaya de réduire complètement l'acide urique en remplaçant d'abord ses trois atomes d'oxygène par trois atomes de chlore, puis faisant agir sur cette trichloropurine un mélange

(1) Ann. Ch. Pharm., 131, 119 (1864).

réducteur d'acide iodhydrique et d'iodure de phosphonium. En opérant à chaud ou même à la température ordinaire, il obtint, non le produit de réduction de l'acide urique, c'est-à-dire la purine, mais un produit de décomposition qu'il appela plus tard l'acide hydurinephosphorique et qui correspond à la formule $C^4H^9Az^4PO^3$ (1). Par contre, l'acide méthylurique, soumis à un traitement identique, s'était laissé plus facilement réduire et avait donné la méthylpurine.

Ce n'est qu'en 1898 (2) que Fischer parvint à obtenir la base en changeant les conditions de température et en opérant comme on va l'indiquer.

Préparation de la purine. — On prépare la purine en partant de l'acide urique ou 2-6-8-trioxypurine que l'on chauffe en vase clos avec $POCl^3$ à 150-160°. Dans ces conditions, les trois atomes d'oxygène sont remplacés par trois atomes de chlore et on obtient la 2-6-8-trichloropurine. En traitant ce composé par l'acide iodhydrique fumant à 0°, l'atome de chlore en position 8 est remplacé par de l'hydrogène et les deux atomes en 2 et 6 par de l'iode. Le nouveau produit obtenu est la 2-6-diiodopurine. Chauffé avec le zinc en poudre et l'eau, il perd ses deux atomes d'iode et donne enfin la purine. Les formules ci-dessous rendent compte de ces transformations successives :

```
HAz — CO
 |     |
OC    C — AzH\
 |     ||      >CO
HAz — C — AzH/
```
2-6-8-trioxypurine

```
Az = CCl
 |     |
ClC   C — AzH\
 ||    ||      >CCl
Az — C ——— Az//
```
2-6-8-trichloropurine

```
Az = CI
 |    |
IC   C — AzH\
 ||   ||      >CH
Az — C — Az//
```
2-6-diiodopurine

```
Az = CH
 |    |
HC   C — AzH\
 ||   ||      >CH
Az — C — Az//
```
Purine

(1) Berichte, 31, 2546 (1898).
(2) Berichte, 31, 2564 (1898).

La purine ainsi formée se combine avec le zinc en donnant un composé insoluble qui se précipite et duquel l'on met la base en liberté en le décomposant par H^2S. On sépare par filtration le sulfure de zinc, on évapore la solution aqueuse, et la purine se dépose sous forme de paillettes jaunâtres qu'on purifie par traitement à l'acide azotique et par des cristallisations répétées dans le toluène bouillant.

Propriétés physiques et chimiques de la purine. — La purine parfaitement pure se présente sous forme d'aiguilles blanches fusibles à 216-217° (corr.) et se sublimant partiellement en se décomposant. Elle est extrêmement soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, peu soluble dans les dissolvants organiques.

La purine joue à la fois le rôle d'acide et de base forte. Dans le premier cas, elle donne des composés métalliques : le sel de sodium est incolore et très soluble dans l'eau, ainsi que celui de baryum. Le sel de potassium est peu soluble.

Le dérivé argentique obtenu par addition d'une solution ammoniacale de sel d'argent constitue un précipité blanc pulvérulent qui ne noircit pas à la lumière.

Le sel de zinc est entièrement insoluble dans l'eau. Ce caractère très important permet d'utiliser ce dérivé pour l'obtention de la base libre ainsi qu'on l'a vu plus haut.

Les solutions de purine précipitent en blanc par addition de chlorure mercurique, d'acide phosphotungstique ou de tanin.

L'iodure double de bismuth et de potassium donne naissance à une combinaison cristallisée de couleur rouge.

Les solutions de purine ne précipitent ni par l'iodure de potassium, ni par le réactif de Nessler, ni par le ferrocyanure de potassium.

Avec le brome, la purine donne une combinaison cristalline caractéristique.

En tant que base, la purine donne, avec un certain nombre d'acides, des sels parfaitement définis et cristallisés. Parmi ceux-ci, le nitrate et le picrate sont caractéristiques.

Le nitrate $C^5H^4Az^4.AzO^3H$ constitue une masse cristalline jaune. Il fond vers 205° en se décomposant.

Le picrate $C^5H^4Az^4.C^6H^2.OH.(AzO^2)^3$ est peu soluble dans l'eau. Il cristallise en paillettes jaunes fusibles à 208°.

La purine résiste assez bien aux oxydants, bichromate de potasse et permanganate, ainsi qu'aux acides concentrés, sulfurique et nitrique.

Il faut noter que la transformation réciproque de la purine en trichloropurine et acide urique n'a pas été possible jusqu'à aujourd'hui à cause de la petite quantité de matière dont on dispose.

7-Méthylpurine

```
      Az = CH
      |    |
     HC    C — AzCH³
      ||   ||        \
      ||   ||         >CH
      Az — C ——— Az //
```

Ce corps fut le premier des composés simplement hydrogénés de la série purique qui put être obtenu par Fischer en 1884 (1).

La première méthode qui fut employée par ce savant consiste dans la réduction de la 7-méthyl. 2-6-8-trichloropurine par l'acide iodhydrique et l'iodure de phosphonium à chaud. Elle ne donna que de faibles rendements, la réaction se compliquant par la formation de dérivés phosphorés.

Ce corps s'obtient réellement en partant de la théobromine qui est la 3-7-diméthyl, 2-6-dioxypurine. Chauffée à 140° avec $POCl^3$, elle perd le groupement méthyle en position 3 et échange en même temps ses 2 atomes d'oxygène contre 2 atomes de chlore. On obtient ainsi la 7-méthyl, 2-6-dichloropurine (2). Ce composé est additionné d'iodure de phosphonium et le mélange maintenu à 0°. On a ainsi la 7-méthyl 2-iodopurine à l'état d'iodhydrate que l'on décompose par la soude. Ce corps, réduit par la poudre de zinc et l'eau à chaud, donne la 7-méthylpurine.

(1) Berichte, 17, 332 (1884).
(2) Berichte, 31, 2550 (1898).

Les divers composés que l'on vient d'énumérer correspondent aux formules suivantes :

```
HAz — CO                         Az = CCl
 |     |                          |    |
OC     C — AzCH3\               ClC    C — AzCH3\
 |     ||        >CH              ||   ||        >CH
CH3Az — C ——— Az//                Az — C ——— Az//
```

3-7-diméthyl
2-6-dioxypurine

7-méthyl
2-6-dichloropurine

```
Az = CH                          Az = CH
 |    |                           |    |
IC    C — AzCH3\                 HC    C — AzCH3\
||    ||        >CH              ||    ||        >CH
Az — C ——— Az//                  Az — C ——— Az//
```

7-méthyl 2-iodopurine

7-méthylpurine

On purifie la 7-méthylpurine par cristallisation dans l'alcool.

Propriétés physiques et chimiques. — La 7-méthylpurine se présente en aiguilles fusibles à 181°, solubles dans l'eau et l'alcool.

Au point de vue chimique la 7-méthylpurine se différencie essentiellement de la purine en ce qu'elle ne possède aucun caractère acide. Elle ne donne pas de dérivés métalliques. Par contre, elle s'unit aux acides pour donner des sels cristallisés et solubles dans l'eau.

Le nitrate d'argent donne avec la solution de la base un précipité microcristallin formé d'octaèdres. Le composé que donne la 7-méthylpurine avec $HgCl^2$ est caractéristique : il se présente sous forme de prismes fusibles à 252° (corr.).

La 7-méthylpurine donne avec l'iodure de méthyle un composé de formule $C^6H^6Az^4CH^3I$, qui a les caractères des iodures d'ammonium quaternaires et qui fond à 231-232° (corr.).

9-Méthylpurine.

```
Az = CH
 |    |
HC    C ——— Az\\
||    ||        >CH
Az — C — AzCH3/
```

Préparation. — La 9-méthylpurine se prépare (1) en partant de l'acide 9-méthylurique ou 9-méthyl 2-6-8-trioxypurine que l'on chauffe à 140° avec un mélange de $POCl^3$ et PCl^5. On obtient ainsi la 9-méthyl 2-6 dichloro 8-oxypurine, qui, chauffée avec un excès de $POCl^3$ à 160-165° pendant dix heures, donne la 9-méthyl 2-6-8-trichloropurine. Ce dernier corps réduit par le zinc en poudre et l'eau donne la 9-méthyl 2-chloropurine. Par traitement avec un mélange d'acide iodhydrique et d'iodure de phosphonium, on remplace l'atome de chlore par un atome d'iode. Enfin la 9-méthyl 2-iodopurine, réduite par la poudre de zinc et l'eau donne la 9-méthylpurine :

```
HAz — CO                          Az = CCl
 |     |                           |     |
 CO    C — AzH\                   ClC    C ——— Az\
 |     ||      >CO                 ||    ||      >CCl
HAz — C — AzCH³/                  Az — C — AzCH³/
```

9-méthyl 2-6-8-trioxypurine   9-méthyl 2-6-8-trichloropurine

```
 Az = CH                          Az = CH
 |     |                           |     |
 IC    C ——— Az\                  HC     C ——— Az\
 ||    ||      >CH                 ||    ||      >CH
HAz — C — AzCH³/                  Az — C — AzCH³/
```

9-méthyl 2-iodopurine   9-méthylpurine

Propriétés physiques et chimiques. — La 9-méthylpurine est un corps cristallisé en aiguilles incolores fondant à 161-162° (corr.); se sublimant déjà à la température de 100°. Elle se dissout bien dans l'eau et dans l'alcool ainsi que dans le toluène bouillant.

Pas plus que son isomère la 7-méthylpurine elle ne possède de propriétés acides et ne donne de dérivés métalliques ; mais elle se combine aux acides.

Additionnée de nitrate d'argent ou de chlorure mercurique, la solution de 9-méthylpurine fournit par évaporation des composés argentiques ou mercuriels en aiguilles incolores.

(1) Berichte 31. 2573.

9-Phénylpurine

La 9-phénylpurine a été préparée par E. Fischer et W. von Lœben (1) par le procédé décrit au sujet de la 9-méthylpurine.

L'acide 9-phénylurique est transformé successivement en 9-phényl 2 6-dichloro 8-oxypurine, 9 phényl 2-6-8-trichloropurine, 9-phényl 2-chloropurine, 9-phényl 2-iodopurine, et enfin en 9-phénylpurine.

Les formules de structure de ces composés sont les mêmes que celles développées au sujet de la 9-méthylpurine. Seul le groupe méthyle en position 9 a été remplacé par le radical phényl C^6H^5.

Propriétés physiques et chimiques. — La 9-phénylpurine se présente sous forme d'aiguilles prismatiques fusibles à 162-163°, solubles dans l'alcool, dans l'eau chaude et les acides minéraux.

Avec ces derniers, elle donne comme ses isomères méthylés des sels parfaitement définis.

6-Méthylpurine

La 7-méthylpurine, la 9-méthyl et la 9-phénylpurine étaient les seuls homologues de la purine obtenus jusqu'à ces derniers temps. Des tentatives ont été faites récemment par S. Gabriel et J. Colman (2) pour l'obtention de la 6-méthylpurine en partant du méthyluracile et en passant par la 6-méthyl 4-5-diaminopyrimidine. Ce composé condensé ensuite avec l'acide formique donne un dérivé monoformylé, qui, chauffé au dessus de 200°, fond en perdant de l'eau et donnant la 6-méthylpurine.

```
HAz — C — CH³        Az — C — CH³            Az — C — CH³
 |    ||              ||   ||                 ||   ||
OC    CH             HC    C — AzH²          HC    C — AzH
 |    |               |    |                  |    |       \
HAz — CO             Az = C — AzH²           Az = C  — Az   >CH
                                                         //
Méthyluracile    6-méthyl 4-5-diaminopyrimidine    6-méthylpurine
```

(1) Berichte, 34. p. 2278 (1900).
(2) Berichte, 34. p. 1234 (1901).

Purifiée par sublimation ou par cristallisation dans le toluène, elle se présente en aiguilles fusibles à 235-236°, solubles dans l'eau et l'alcool chaud, insolubles dans l'éther. La solution aqueuse a une réaction neutre ; la base se combine aux acides et donne également des dérivés métalliques cristallisés.

PURINES HALOGÉNÉES

Les bases puriques dont on vient de faire l'étude fournissent une série de dérivés halogénés dans lesquels un, deux ou trois atomes d'halogène viennent se substituer à un nombre égal d'atomes d'hydrogène. Il est à remarquer que les atomes d'hydrogène substitués sont toujours ceux en position 2, 6 ou 8, c'est-à-dire ceux qui sont unis au carbone. On verra plus tard, par l'étude des oxy, amino et thiopurines, que cette substitution des halogènes se fait toujours de la même façon et que c'est toujours dans les positions indiquées plus haut que le chlore, le brome et l'iode s'introduisent dans les composés puriques.

On peut diviser les purines halogénées en trois groupes :

1° Purines trihalogénées ;

2° Purines dihalogénées ;

3° Purines monohalogénées.

L'ordre de cette énumération indique celui dans lequel sont obtenus ces composés, les purines mono ou dihalogénées provenant généralement des corps correspondants trihalogénés par perte de un ou deux atomes d'halogènes. C'est donc l'ordre dans lequel il convient de les étudier.

Purines trihalogénées

Les corps de cette classe sont des plus importants au point de vue de la synthèse des composés puriques. Par la substitution de l'oxygène à leurs trois atomes d'halogène, ils donnent naissance aux trioxypurines ou acides uriques et, par perte de un ou deux atomes d'halogène, ils engendrent les dérivés mono ou dihalogénés qui, à

leur tour, sont l'origine synthétique des dioxypurines et monoxypurines. Celles-ci constituent les plus importants des dérivés puriques naturels.

La classe des purines trihalogénées comprend :

1° La 2-6-8-trichloropurine ;
2° La 7-méthyl 2-6-8-trichloropurine ;
3° La 9-méthyl 2-6-8-trichloropurine ;
4° La 9-phényl 2-6-8-trichloropurine.

2-6-8-Trichloropurine

```
  Az = CCl                     Az = CCl
  |     |                      |     |
 ClC    C — AzH\              ClC    C  —  Az\\
  ||    ||      >CCl           ||    ||       >CCl
  Az — C  — Az//               Az — C — AzH/
```

Il doit exister pour la 2-6-8-trichloropurine deux composés tautomériques correspondant aux deux formules ci-dessus. On connaît effectivement des dérivés de ces deux formes.

Préparation. — La 2-6-8-trichloropurine s'obtient par l'action du chlorure de phosphore sur l'acide urique et beaucoup mieux sur la 8-oxy 2-6-dichloropurine. L'acide urique, à cause de son insolubilité dans l'eau, complique la réaction et rend difficile l'action du réactif (1).

Il est préférable de s'adresser à l'urate de plomb, que l'on chauffe avec $POCl^3$ à 160-170°. On obtient ainsi la 8-oxy 2-6-dichloropurine. Pour transformer ce corps en trichloropurine, on ajoute un très grand excès de $POCl^3$ et on chauffe longuement à 160° en agitant fréquemment la masse à cause de l'insolubilité de la matière première (2).

Le produit obtenu est lavé à l'éther et purifié par cristallisation dans l'eau.

(1) Berichte, 32, 454 (1899).
(2) Berichte, 30, 2220.

Propriétés physiques et chimiques. — Elle se présente sous forme de paillettes contenant cinq molécules d'eau, fondant à 189° en se décomposant. Elle est soluble dans 70 parties d'eau bouillante et dans l'alcool, insoluble dans les dissolvants organiques, l'acétone excepté.

C'est un acide énergique qui décompose les carbonates et dont les sels ne sont pas décomposés par l'acide acétique. Le sel d'ammonium cristallise en longues aiguilles solubles dans l'eau ; ceux de potassium, de baryum et de cuivre, ont un aspect et une solubilité analogues. Le sel d argent constitue un précipité blanc soluble dans l'ammoniaque.

A cause de cette faculté que possède la trichloropurine de se combiner aux bases, elle abandonne son chlore beaucoup plus difficilement que ses dérivés méthylés sous l'action de l'ammoniaque ou des alcalis.

Chauffée avec l iodure de méthyle en solution alcaline à une température supérieure à 70°, on obtient un mélange de 7-méthyl et de 9-méthyltrichloropurine. Ce fait montre que la trichloropurine présente le phénomène de tautomérie déjà signalé au sujet de la purine et qui est représenté par les deux formules développées plus haut

L'ablation partielle ou totale des atomes d'halogène s'effectue d'une façon très variable, suivant la nature des agents employés :

Par chauffage avec les acides minéraux (HCl à 20 % ou acide azotique), l'atome de chlore en position 8 est remplacé par un oxhydrile et on obtient d'abord la 8-oxy 2-6-dichloropurine ; puis, par une action prolongée des mêmes réactifs et élévation de la température, on remplace d'une façon analogue les deux atomes de chlore en 2 et en 6 et on obtient la 2-6-8-trioxypurine ou acide urique (1).

Les solutions aqueuses alcalines agissent très lentement à la température ordinaire ; mais à 100°, l'atome de Cl en position 6 est rapidement enlevé et on obtient la 2-8-dichloro 6-oxypurine ou dichlorohypoxanthine (2).

La solution alcoolique des mêmes réactifs donne, dès la tempé-

(1) Berichte, 30, 2211.

(2) Berichte, 30, 2227, et 31, 2271.

rature ordinaire, la 6-éthoxy 2-8-dichloropurine, et si on élève la température jusqu'à 100°, un second atome de chlore est remplacé et on a la 2-6-diéthoxy 8-chloropurine.

Une solution aqueuse d'ammoniaque à la température de 100° donne la 6-amino 2-8-dichloropurine (1) ou dichloradénine.

Le sulfhydrate de potassium exerce sur la trichloropurine une action beaucoup plus énergique que l'alcali. Employé en excès, il déplace dès la température de 100° les trois atomes de chlore et donne la trithiopurine.

L'action de l'acide iodhydrique varie avec la température. Mélangé à l'iodure de phosphonium, il forme à 15-20° de l'acide hydurine phosphorique $C^4H^5Az^4PO^3$, avec destruction du noyau purique. Celui-ci perd un atome de carbone, vraisemblablement celui en position 8. Si on abaisse la température à 0°, on remplace un atome de chlore par de l'hydrogène et les 2 autres par de l'iode. On obtient ainsi la 2-6-diiodopurine. Cette réaction démontre d'une façon typique l'influence des variations de température dans la synthèse de ces composés. Elle constitue une des phases de la préparation de la purine libre (2).

Des réactions ci-dessus, il ressort que, dans la trichloropurine l'atome de chlore en position 8 est le moins résistant à l'action des acides minéraux.

7-Méthyl 2-6-8-Trichloropurine.

```
   Az = CCl
   |     |
 ClC     C — AzCH³
   ||    ||         \
                     >CCl
   ||    ||         //
   Az — C ——— Az
```

Ce composé a été appelé à l'origine β-trichlorométhylpurine.

Préparation. — La 7-méthyl 2-6-8-trichloropurine s'obtient :

1° En partant de l'acide 7-méthylurique ou 7-méthyl 2-6-8-trioxy-

(1) Berichte 30. 2238.

(2) Berichte 31. 2551.

purine que l'on chauffe avec un mélange de $POCl^3$ et PCl^5 ou mieux avec $POCl^3$ seul (1). Il y a formation intermédiaire de 7-méthyl 8-oxy 2-6-dichloropurine.

2° En partant de l'acide 3-7-diméthylurique ou 3-7-diméthyl 2-6-8-trioxypurine (2) sur lequel on fait agir un mélange de $POCl^3$ avec un excès de PCl^5 à la température de 100°.

3° On la prépare surtout au moyen de la théobromine ou 3-7-diméthyl 2-6-dioxypurine. On chauffe une partie de ce corps avec 5 parties de PCl^5 et 7,5 parties de $POCl^3$; le rendement est de 60 %. Il y a perte d'un groupe méthyle et formation intermédiaire de 7-méthyl 2-6-dichloropurine qui par PCl^5 à 170° donne la 7-méthyl-trichloropurine.

C'est par ce procédé que ce produit fut découvert.

4° On peut remplacer dans la réaction ci-dessus la théobromine par la caféine, mais il faut élever la température à 175-180° et le rendement n'est que de 16 %.

5° Par méthylation de la trichloropurine.

Propriétés physiques et chimiques. — La 7-méthyltrichloropurine cristallise en aiguilles incolores fusibles à 159-161° (corr). Elle est beaucoup moins soluble dans l'eau que la trichloropurine et ne se dissout que dans environ 320 parties d'eau bouillante. Elle est soluble dans l'alcool, le benzène, l'acétone et dans le chloroforme bouillant, peu soluble dans l'éther.

La présence du radical alcoolique qui remplace l'atome d'hydrogène du groupe AzH lui enlève toutes les propriétés acides que possédait la trichloropurine, de sorte qu'elle est insoluble à froid dans les alcalis et ne donne pas de dérivés métalliques.

L'atome de chlore en position 8 est enlevé bien plus facilement que dans la trichloropurine par les acides minéraux et même par les alcalis et l'ammoniaque. C'est ainsi que, chauffée avec de l'acide chlorhydrique à 20 % elle donne la 7-méthyl 8-oxy 2-6-dichloropurine. Avec l'acide chlorhydrique de D. 1,19 et en chauffant

(1) Berichte 32. 271.
(2) Berichte 28, 2481.

pendant 4 heures à 130° on remplace les trois atomes de chlore par de l'oxygène et on obtient l'acide 7-méthylurique (1). L'action de l'acide iodhydrique n'a pas été suffisamment étudiée.

La 7-Méthyltrichloropurine, chauffée en solution aqueuse avec du zinc en poudre, est réduite partiellement avec formation de 7-Méthyl 2-chloropurine (2).

Une solution aqueuse d'alcali donne dès la température ordinaire la 7-méthyl 8-oxy 2-6-dichloropurine et l'ammoniaque en solution alcoolique, la 7-méthyl 8-amino 2-6 dichloropurine (3). La potasse en liqueur alcoolique réagit déjà à 0° avec formation de 7-méthyl 8-éthoxy 2-6-dichloropurine. A 40°, ce composé perd à son tour un atome d'halogène et donne la 7-méthyl 6-8-diéthoxy 2-chloropurine. A température plus élevée, la réaction se complique et ne permet pas d'introduire un troisième radical oxéthyle.

Avec le sulfhydrate de potassium (4) à la température ordinaire, on obtient à la fois la 7-méthyl 6-thio 2-8-dichloropurine et son isomère, la 7-méthyl 8-thio 2-6-dichloropurine. Sous l'action de la chaleur, le même réactif donne la 7-méthyltrithiopurine.

9-Méthyl 2-6-8-Trichloropurine

```
 Az = CCl
 |    |
ClC   C ——— Az\
 ||   ||        >CCl
 Az — C — AzCH³/
```

On a d'abord désigné ce corps sous le nom d'α-méthyltrichloropurine.

La 9-méthyltrichloropurine fut obtenue, pour la première fois, par E. Fischer, en 1884, en faisant agir sur la 9-méthyl 2-6-dichloropurine un mélange de PCl^5 et $POCl^3$ à 160° (5).

(1) Berichte, 28, 2480.
(2) Berichte, 31, 2558.
(3) Berichte, 30, 1846.
(4) Berichte, 31, 441.
(5) Berichte, 17, 331.

On la prépare en chauffant pendant dix heures l'acide urique ou mieux la 9 méthyl 8-oxy 2-6-dichloropurine avec $POCl^3$ à 160° (1). On lave le produit à la soude et on le fait cristalliser dans l'alcool bouillant. Le rendement est de 70 %

Elle se forme en même temps que son isomère, la 7-méthyltrichloropurine par méthylation de la trichloropurine.

Propriétés physiques et chimiques. — Elle constitue une masse cristalline incolore fondant à 175° (corr.). Elle ne se dissout que dans 900 parties d'eau bouillante. De même que pour son isomère, la 7-méthyltrichloropurine, la disparition de l'atome d'hydrogène du groupement imidé lui enlève toutes ses propriétés acides et la rend insoluble dans les alcalis.

Elle se rapproche de son isomère par ses réactions avec la potasse en solution alcoolique et avec les acides minéraux, et s'en éloigne par l'action de la potasse aqueuse :

Avec la potasse alcoolique à froid, on obtient la 9-méthyl 8-éthoxy 2-6-dichloropurine ; à chaud, on a la 9-méthyl 2-8-diéthoxy 6-chloropurine (2).

Une solution aqueuse normale de potasse ne l'attaque qu'à chaud en donnant un mélange de 9-méthyl 8-oxy 2 6-dichloropurine, et d'un composé incomplètement étudié, mais qui est vraisemblablement l'isomère 9-méthyl 6-oxy 2-8-dichloropurine (3).

Une solution alcoolique de 9-méthyltrichloropurine saturée de gaz ammoniac et chauffée à 100° donne un mélange de 9-méthyl 2-amino 6-8-dichloropurine et de 9-méthyl 8-amino 2-6-dichloropurine.

L'action de l'acide iodhydrique, à la température ordinaire aussi bien qu'à 0°, n'a été qu'incomplètement étudiée. Cependant, à chaud, on constate la formation d'acide hydurine-phosphorique, comme pour la trichloropurine.

(1) Berichte. 31, 2568.
(2) Berichte, 30, 1846 (1897).
(3) Berichte, 32, 488.

Le zinc en poudre et l'eau donnent une 9-méthylmonochloropurine (1), qui contient vraisemblablement son chlore en position 2 (2).

9-Phényl 2-6-8-Trichloropurine

```
  Az = CCl
  |     |
ClC     C ——————— Az\
  ||    ||          >CCl
  Az — C — Az.C⁶H⁵/
```

Ce composé a été préparé par E. Fischer et W. von Lœben (3) en faisant agir le perchlorure de phosph ore sur l'acide 9-phénylurique à 140°. Il y a d'abord formation du composé intermédiaire 9-phényloxydichloropurine qui, chauffé en vase clos à 140° avec un mélange de PCl^5 et $POCl^3$, se transforme en phényltrichloropurine. On purifie ce composé par des lavages à la soude diluée et on le fait cristalliser dans l'éther acétique.

Propriétés physiques et chimiques. — La 9-phényl 2-6 8-trichloropurine se présente en paillettes fusibles à 210-211° (corr.); elle est soluble dans l'alcool, l'éther acétique et le chloroforme, presque insoluble dans l'eau. Elle se dissout dans l'acide sulfurique à chaud ; en même temps un atome de chlore est remplacé par un atome d'oxygène et on obtient la 9-phényloxydichloropurine. Tous les acides minéraux produisent cette transformation.

Réduite par le zinc en poudre en présence d'alcool à 50 centièmes, elle perd deux atomes d'hydrogène et donne la phénylmonochloropurine.

Avec l'ammoniaque en solution alcoolique à 60°, elle donne trois produits différents : la 9-phényl 6-amino 2-8-dichloropurine, son isomère la 9-phényl 8-amino 2-6-dichloropurine et un composé diaminé, la 9-phényl 6-8-diamino 2-chloropurine (4). Le premier seul se forme en quantité assez considérable.

(1) Berichte, 31, 2569.

(2) Berichte, 32, 489.

(3) Berichte, t. 33, p. 2278.

(4) Fourneau, Berichte, t. 34, p. 112.

Purines dihalogénées

Le groupe des purines dihalogénées comprend seulement deux composés : la 2-6-diiodopurine et la 7-méthyl 2-6-dichloropurine.

2-6-Diiodopurine

```
Az = CI
|    |
IC   C — AzH\
||   ||       >CH
Az — C — Az//
```

Ce composé, qui est un terme de passage important pour la préparation synthétique de la purine, fut obtenu par Fischer en 1898 (1).

Préparation. — On obtient la 2-6 diiodopurine en faisant agir sur la trichloropurine un mélange d'acide iodhydrique de D : 1.96 et d'iodure de phosphonium à 0° pendant douze heures. On purifie le produit de la réaction en le transformant en sel ammoniacal, d'où on le remet en liberté par l'acide sulfurique.

Propriétés physiques et chimiques. — Poudre cristalline, blanche, fondant vers 224° en se décomposant. Elle se dissout dans 800 à 900 parties d'eau bouillante et dans 65 parties d'alcool chaud.

La présence d'un hydrogène imidique donne à ce corps une allure acide et permet la formation de dérivés métalliques : le dérivé ammoniacal est cristallisé en prismes compacts et le sel de potassium en aiguilles blanches.

L'action de l'acide chlorhydrique (D : 1.19) est des plus importantes. A la température de 100°, elle provoque le remplacement des atomes d'iode par deux oxhydriles et on obtient ainsi la 2-6-dioxypurine ou xanthine (2), ce qui établit sa constitution.

L'action du zinc en poudre sur la solution aqueuse de diiodo-

(1) Berichte, 31, 2561 (1898).
(2) Berichte, 31, 2562.

purine n'est pas moins importante ; ce composé perd ses deux atomes d'iode et donne la purine. C'est là, on l'a vu, le mode de préparation de ce corps (1).

7-Méthyl 2-6-Dichloropurine

```
Az = CCl
|     |
ClC   C — Az CH³\
||    ||         >C
Az — C ——— Az //
```

Ce composé est d'une grande importance parce qu'il sert de matière première pour la synthèse de l'hétéroxanthine, de la paraxanthine, de l'acide 7-méthylurique et de plusieurs composés qui dérivent de celui-ci.

Préparation. — La 7-méthyl 2-6-dichloropurine s'obtient en chauffant la théobromine avec un excès de $POCl^3$ à 140° pendant trois heures. On obtient environ 30 % du poids de la théobromine mise en œuvre (2).

Propriétés physiques et chimiques. — La 7-méthyl 2-6-dichloropurine est en aiguilles incolores fondant à 199-200° (corr.). Elle se dissout difficilement dans l'eau et l'alcool bouillants ainsi que dans les alcalis.

Chauffée avec PCl^5 à 170°, elle donne la 7-méthyltrichloropurine.

Sous l'action de l'acide chlorhydrique (D : 1.19) elle échange ses deux atomes de chlore contre deux oxhydriles et on obtient la 7-méthyl 2-6-dioxypurine ou hétéroxanthine.

Chauffée avec AzH^3 en solution alcoolique à 90°, elle donne la 7-méthyl 6-amino 2-chloropurine. Si on porte la température à 160°, les deux atomes de chlore sont remplacés par deux groupes aminés et on a la 7-méthyl 2-6-diaminopurine (3).

(1) Berichte, 31, 2564.
(2) Berichte, 30, 2402.
(3) Berichte, 31, 104.

Avec la méthylamine en solution alcoolique, on obtient la 7-méthyl 6-méthylamino 2-chloropurine, et avec l'hydrazine en solution aqueuse la 7-méthyl hydrazino-chloropurine.

Avec l'acide iodhydrique et l'iodure de phosphonium à froid, on a la 7-méthyl 2-iodopurine ; à 160°, le composé perd ses deux atomes de chlore et on a la 7-méthylpurine avec une forte proportion d'acide hydurine-phosphorique.

L'action réductrice de la poudre de zinc et l'eau à chaud donne la 7-méthyl 2-chloropurine.

En dissolvant à froid la 7-méthyl 2-6-dichloropurine dans une solution aqueuse normale de sulfhydrate de potassium, on observe un dégagement d'H^2S et formation de 7-méthyl 6-thio 2-chloropurine ; à 100°, les deux atomes de chlore sont remplacés et on a la 7-méthyl 2-6-dithiopurine.

Avec la potasse aqueuse, on ne déplace qu'un seul atome d'halogène et on obtient la 7-méthyl 6-oxy 2-chloropurine.

Purines monohalogénées

Les purines monohalogénées sont toutes obtenues par réduction des composés correspondants trihalogénés ou dihalogénés. L'atome d'halogène en position 2 étant dans les purines simples le plus résistant à l'action des réactifs, tous ces composés monohalogénés ont le chlore ou l'iode dans cette position. On connaît les six composés suivants :

7-Méthyl 2-Chloropurine

```
Az = CH
|    |
ClC  C — Az.CH3\
||   ||         >CH
Az — C ——— Az//
```

Préparation. — Elle s'obtient par l'action de la poudre de zinc sur les solutions aqueuses de 7-méthyltrichloropurine (1) ou de 7-méthyl 2-6-dichloropurine (2).

(1) Berichte, 31, 2558.

(2) Berichte, 31, 2557.

Propriétés physiques et chimiques. — Ce composé se présente en aiguilles prismatiques fusibles à 200-201° (corr.), solubles dans l'alcool et dans l'eau bouillante (5 parties).

Elle se comporte comme une base vis-à-vis des acides minéraux avec lesquels elle donne des sels : chlorhydrate, sulfate, nitrate.

Elle se combine avec certains chlorures métalliques, tels que le chlorure de platine, le chlorure d'or, le chlorure mercurique. Cette dernière combinaison fond à 206-207°.

L'action des alcalis fournit un mélange de 7-méthyl 2-oxypurine et d'un composé correspondant à la formule $C^5H^7Az^4Cl$ qui se forme par perte d'un atome de carbone.

Avec IH à 0°, la 7-méthyl 2-chloropurine échange son atome de Cl contre un atome d'iode et on a la 7-méthyl 2-iodopurine.

Avec AzH^3 en solution alcoolique à 145-150°, on obtient la 7-méthyl 2-aminopurine.

7-Méthyl 2-Iodopurine

```
Az = CH
|     |
IC    C — Az.CH³\
||    ||          >CH
Az — C ——— Az//
```

Préparation. — La 7-méthyl 2-iodopurine se prépare en partant de la 7-méthyl 2-6-dichloropurine, sur laquelle on fait agir l'acide iodhydrique de densité 1.96 additionné d'iodure de phosphonium et maintenant le mélange à 0°. Au bout de quelques heures, et après de nouvelles additions d'iodure de phosphonium, on précipite par l'eau glacée et on essore le précipité qui est constitué par de l'iodhydrate de 7-méthyl 2-iodopurine. On le décompose par la soude et on fait cristalliser dans l'eau bouillante (1).

Propriétés. — Aiguilles fusibles à 229° (corr.) solubles dans 35 parties d'eau bouillante et dans 40 parties d'alcool également bouil-

(1) Berichte, 31, 2552.

lant. Sa solution, additionnée d'acides minéraux et évaporée, abandonne des sels cristallisés. Le chlorhydrate et le nitrate sont en aiguilles, solubles dans l'eau. Le sulfate constitue une poudre microcristalline ; l'iodhydrate est peu soluble dans l'eau. Avec le nitrate d'argent, il se produit un composé cristallisé en paillettes blanches solubles dans l'acide azotique.

La 7-méthyl 2-iodopurine, chauffée avec une solution normale alcaline, perd son halogène et donne la 7-méthyl 2-oxypurine. Avec le sulfhydrate de potassium employé en excès et à chaud, on obtient la 7-méthyl 2-thiopurine. Par chauffage avec de l'ammoniaque alcoolique à 150° pendant 3 heures, on observe la formation de 7-méthyl 2-aminopurine. Avec la poudre de zinc en solution aqueuse, on obtient la 7-méthylpurine.

9-Méthyl 2-Chloropurine

```
 Az = CH
 |    |
ClC   C ——— Az\
 ||   ||       >CH
 Az — C — AzCH³/
```

Ce composé s'obtient, comme son isomère la 7-méthyl 2-chloropurine, par réduction de la 9-méthyl trichloropurine, au moyen de la poudre de zinc et de l'eau (1).

Elle se présente en fines aiguilles fusibles à 135-136° (corr.), solubles dans l'eau chaude et dans la plupart des dissolvants organiques. Ses sels sont solubles dans l'eau.

Avec l'ammoniaque en solution alcoolique à 150°, on obtient la 9-méthyl 2-aminopurine. L'acide iodhydrique à froid donne le dérivé iodé correspondant : la 9-méthyl 2-iodopurine.

9-Méthyl 2-Iodopurine

S'obtient, comme on vient de le voir, par l'action de l'acide iodhydrique sur la 9-méthyl 2-chloropurine. On met en présence

(1) Berichte, 31, 2569.

une solution aqueuse de ce composé et de l'acide iodhydrique de D : 1.96, et on maintient le mélange à la température de 20-22° pendant six heures. On purifie par cristallisation dans le chloroforme.

La 9-méthyl 2-iodopurine cristallise en prismes fusibles à 171-172° (corr.), solubles dans l'eau, ainsi que dans l'alcool, le chloroforme et le benzène chauds ; elle donne des dérivés avec le nitrate d'argent et le chlorure mercurique et se combine difficilement aux acides minéraux en donnant des sels comme le chlorhydrate et le nitrate qui sont dissociés par l'eau.

Chauffée avec la poudre de zinc en solution aqueuse, elle donne la 9-méthylpurine. C'est là le procédé synthétique usité pour l'obtention de ce produit.

9-Phényl 2-Chloropurine (1)

La 9-phénylmonochloropurine dérive du composé trichloré correspondant par réduction au moyen de la poudre de zinc en milieu alcoolique à 50 centièmes. On chauffe le mélange des deux corps pendant huit heures au réfrigérant à reflux et on fait cristalliser le produit dans l'alcool.

Cette substance cristallise en aiguilles incolores fondant à 162-163°; elle est soluble dans l'alcool et l'éther et seulement dans 600 parties d'eau bouillante, plus difficilement encore dans l'éther de pétrole et le benzène. L'analogie de ses réactions avec celles de la 7-méthyl 2-chloropurine montre que l'halogène est en position 2.

Mis en contact avec IH à la température ordinaire, il donne lieu à la formation du composé suivant :

Phényl 2-Iodopurine

Pour le préparer, on fait agir, pendant quinze à vingt heures, à la température ordinaire, l'acide iodhydrique de D.1 96 sur la monochlorophénylpurine. On fait recristalliser dans l'alcool.

Ce composé se présente en aiguilles incolores, fusibles à 165-168°

(1) Berichte, 33, 2278.

(corr.), solubles dans 1500 parties d'eau, se décomposant par la chaleur avec mise en liberté d'iode.

Par réduction avec la poudre de zinc et l'eau, il donne la 9-phénylpurine.

CARACTÈRES GÉNÉRAUX DU GROUPE DES PURINES ET DE LEURS COMPOSÉS HALOGÉNÉS

La purine et ses homologues s'obtiennent par la réduction des composés mono, di ou trihalogénés correspondants. Cette réduction est produite soit par l'acide iodhydrique seul ou additionné d'iodure de phosphonium, soit par le zinc et l'eau.

Les composés ternaires du groupe purique sont des bases fortes, se combinant aux acides pour donner des sels d'une grande stabilité. La purine proprement dite possède, en outre, un caractère nettement acide qui permet la formation de dérivés métalliques parfaitement définis. Ces sels se forment par substitution du métal à l'atome d'hydrogène du groupe AzH. Dans les dérivés méthylés ou phénylés de la purine, cet hydrogène étant remplacé par les radicaux méthyle ou phényle, ces composés ne possèdent plus de caractère acide.

La purine et ses homologues ont une solubilité dans l'eau considérable ; l'introduction des radicaux alcooliques dans le noyau purique abaisse le point de fusion de la base.

Les purines chlorées se forment par l'action des chlorures de phosphore sur les dérivés oxygénés correspondants.

Les purines iodées se forment par l'acide iodhydrique, ordinairement à 0°, sur les purines chlorées.

Les purines halogénées sont des acides forts quand elles possèdent un atome d'hydrogène de radical imidogène non remplacé par des radicaux alcooliques.

L'introduction des radicaux alcooliques diminue la solubilité des purines halogénées, ce qui constitue une exception remarquable aux propriétés générales des composés puriques.

Les purines halogénées, traitées par les alcalis, n'échangent que

difficilement en solution aqueuse, un peu plus facilement en solution alcoolique, leurs atomes d'halogène contre l'oxhydrile OH ou les radicaux oxyalcooliques CH^3O, C^2H^5O, en donnant des oxypurines.

L'atome d'halogène en position 2 est le plus résistant à l'action des réactifs ; l'atome d'halogène en position 8 est le plus aisément remplacé.

L'acide chlorhydrique concentré et chaud attaque plus facilement que les alcalis les purines halogénées et les transforme en oxypurines.

L'acide iodhydrique et l'iodure de phosphonium constituent un mauvais réducteur des purines halogénées ; leur mélange provoque la destruction du noyau purique. L'acide iodhydrique seul à 0° ne réduit que partiellement les purines chlorées et les transforme en iodopurines.

La poudre de zinc et l'eau réduisent partiellement les purines chlorées et complètement les purines iodées ; l'addition d'ammoniaque favorise parfois l'action réductrice du zinc.

CHAPITRE II

OXYPURINES

Les oxypurines résultent de l'introduction, dans le noyau purique, de un, deux ou trois atomes d'oxygène en position 2, 6 ou 8, ou encore de la substitution de l'oxhydrile OH aux atomes d'halogène des purines halogénées. L'oxygène est donc toujours soudé au carbone. On peut supposer, comme on l'a déjà vu, soit que cette fixation détermine la migration de l'hydrogène, du carbone à l'atome d'azote auquel il est uni par une double liaison, soit que l'oxygène s'insère entre l'atome de carbone et l'hydrogène en formant un oxhydrile. Dans le premier cas, la double liaison est détruite et amenée à l'état de liaison simple; dans le deuxième cas, elle est respectée. Ainsi la 6-oxypurine ou hypoxanthine peut être représentée indistinctement par l'une ou l'autre des deux formules I et II :

$$\text{I}\quad \begin{array}{lllll} \mathrm{HAz} & - & \mathrm{CO} & & \\ | & & | & & \\ \mathrm{HC} & & \mathrm{C} & - \mathrm{AzH} \diagdown & \\ \| & & \| & & > \mathrm{CH} \\ \mathrm{Az} & - & \mathrm{C} & - \mathrm{Az} \diagup\!\!\diagup & \end{array} \qquad\qquad \text{II}\quad \begin{array}{lllll} \mathrm{Az} & = & \mathrm{COH} & & \\ | & & | & & \\ \mathrm{HC} & & \mathrm{C} & - \mathrm{AzH} \diagdown & \\ \| & & \| & & > \mathrm{CH} \\ \mathrm{Az} & - & \mathrm{C} & - \mathrm{Az} \diagup\!\!\diagup & \end{array}$$

6-oxypurine　　　　6-oxypurine

On se conformera au mode de représentation adopté jusqu'ici par les divers auteurs et en particulier par E. Fischer en se servant des formules de la forme I.

MONOXYPURINES

La classe des monoxypurines comprend : la 2-oxypurine, la 6-oxypurine, la 8-oxypurine et leurs homologues mono, di ou triméthylés.

Parmi tous ces corps, la 6-oxypurine a une importance spéciale parce que c'est un produit naturel connu depuis déjà longtemps : l'hypoxanthine.

2-Oxypurine

```
  Az = CH
  |     |
 OC     C — AzH
  |     ||       \
  |     ||        >CH
  |     ||       //
HAz — C  —  Az
```

La 2-oxypurine a été préparée récemment (1) par J. Tafel et B. Ach en faisant agir l'acide azoteux sur la 2-aminopurine, qui est elle-même un produit de réduction de la guanine.

On traite une solution de 2-aminopurine dans l'acide azotique par du nitrite de sodium à la température de 40°. On obtient ainsi le nitrate de 2-oxypurine sous forme d'aiguilles; on le décompose par la soude.

La 2-oxypurine donne des cristaux contenant une molécule d'eau qu'elle commence à perdre à la température de 106°. Elle se dissout dans 20 à 24 parties d'eau bouillante ; elle n'est soluble que très difficilement dans l'alcool mais facilement dans les alcalis et les carbonates alcalins.

En chauffant la 2-oxypurine avec le zinc et l'acide chlorhydrique au bain-marie, filtrant et sursaturant par la soude et agitant la liqueur à l'air, il se produit une coloration rouge. On obtient cette même réaction avec l'hypoxanthine.

Comme on l'observe chaque fois que l'atome d'H du groupe ami-

(1) Berichte, t. 34, p. 1170, 1901.

dazol est conservé, ce corps possède la propriété de donner des dérivés métalliques. Avec le nitrate d'argent on a un précipité gélatineux insoluble dans l'ammoniaque et dans l'acide azotique, devenant cristallin par ébullition prolongée avec l'eau.

Le nitrate d'oxypurine qui se forme au cours de la préparation de ce corps se présente en aiguilles peu solubles dans l'eau.

6-Oxypurine = Hypoxanthine

```
HAz — CO
 |     |
HC     C — AzH\
 ||    ||      >CH
Az  —  C  —  Az//
```

L'hypoxanthine fut découverte en 1850 par Scherer (1) dans la rate. Elle fut retrouvée dans les eaux-mères de la préparation de la créatine par Strecker, (2) qui crut avoir affaire à un produit nouveau et lui donna le nom de *Sarcine*. On l'a rencontrée depuis dans le foie, les muscles, le thymus, le cerveau, l'urine, dans la levure de bière (3), le frai de saumon (4), parmi les produits de la fermentation pancréatique de la fibrine (5), dans le thé (6), les capsules surrénales (7), les excréments humains (8), l'urine des céphalopodes (9), etc. etc.

Suivant Kossel, l'hypoxanthine trouvée dans l'organisme est produite non par l'albumine mais par les nucléines.

Préparation.— On prépare l'hypoxanthine d'après la méthode de Strecker, en additionnant les eaux-mères de la préparation de la

(1) Ann. de Ch. et Ph. 73-328 (1850).

(2) Ann. de Ch. et Ph., t. 102, p. 104. Mai 1857.

(3) Schlagdenhauffen. Bull. Soc. Chim. 1e Sér, t. 21, p. 204.

(4) Berichte, p. 1714.

(5) G. Salomon Berichte, 11. 574.

(6) Kossel. Zeits f. phys. Ch. 13. 298.

(7) J. Oberklom Zeih. f. phys. Ch. 28-60.

(8) H. Kruger et A. Schittenhelm Zeits f. phys. Ch. 35-153.

(9) O. von. Furth. Zeits. f. phys. Ch. 31-353 (1900).

créatine et de la créatinine d'un léger excès d'acétate de cuivre et réduisant aux deux tiers. On obtient ainsi un précipité qu'on lave à l'eau bouillante ; on le dissout dans HCl chaud, on précipite le cuivre par un courant prolongé d'H^2S et on fait cristalliser.

Méthodes synthétiques. — 1° L'hypoxanthine se forme dans l'action de l'acide azoteux sur l'adénine ou 6-aminopurine, ce qui indique sa composition.

$$C^5H^3Az^4 - AzH^2 + AzO^2H = Az^2 + H^2O + C^5H^4Az^4O$$

Elle ne se forme pas, au contraire, dans la réduction de l'acide urique par l'amalgame de sodium comme avait cru le reconnaître Strecker (1).

2° On la prépare synthétiquement (2) en partant de la trichloropurine.

Ce composé, chauffé avec de la potasse normale à 100° pendant trois heures, donne la 6-oxy 2-8-dichloropurine, laquelle, réduite par IH (D. 1,96) en présence d'iodure de phosphonium, perd ses deux atomes d'halogène et donne la 6-oxypurine.

```
  Az = CCl                     HAz — CO
  |     |                       |     |
 ClC    C — Az\                ClC    C — AzH\
  ||    ||     >CCl             ||    ||      >CCl
  Az — C — Az//                 Az — C  —  Az//
2-6-8-trichloropurine        6-oxy 2-8-dichloropurine

              HAz — CO
               |     |
              HC     C — AzH\
               ||    ||      >CH
              Az — C  —  Az//
                6-oxypurine
```

Pour identifier le produit synthétique avec la sarcine de Strecker, Fischer prépare le dérivé diméthylé qui possède un point de fusion fixe et qui donne, avec l'iodure de sodium, un composé cris-

(1) Strecker et Rheineck. *Ann. d. Ch. et Ph.*, 141-119.

(2) E. Fischer. Berichte, 30. 2226.

tallisé caractéristique. Ce savant considère le procédé synthétique comme la meilleure méthode pour l'obtention de l'hypoxanthine pure.

Propriétés physiques et chimiques. — L'hypoxanthine constitue une poudre cristalline qui, à une température un peu supérieure à 150°, se sublime en se décomposant partiellement avec dégagement de CAzH.

La base synthétique se dissout dans 1415 parties d'eau à 19°, et dans 70 parties d'eau bouillante. Le produit naturel de Strecker a une solubilité un peu moins grande ; il se dissout aussi dans 900 parties d'alcool bouillant.

L'hypoxanthine joue indifféremment le rôle d'acide et celui de base. Avec les acides dilués, elle donne des sels. Elle se combine aussi aux alcalis et aux bases alcalino-terreuses et donne également des sels de zinc, de cuivre, de mercure et d'argent qui sont solubles dans l'eau.

Avec le nitrate d'argent, elle donne une combinaison cristalline de la formule $C^5H^4Az^4O.AzO^3Ag$. Neubauer a basé sur cette propriété une méthode de séparation et de dosage de ce produit.

L'hypoxanthine ne précipite pas de ses solutions par l'acétate de plomb ammoniacal, non plus que par l'acétate de cuivre à la température ordinaire, mais bien à chaud. Avec $HgCl^2$, elle donne un précipité floconneux. Pure, elle ne donne pas la réaction de la murexide. Traitée par le permanganate à 0,8 %, elle est transformée en urée et en glycocolle (1). Strecker avait cru constater que, par traitement avec l'acide azotique, elle donnait la xanthine. Kossel (2) a infirmé ce résultat.

L'hypoxanthine argentique, chauffée à 100° avec deux molécules d'iodure de méthyle, donne un dérivé diméthylé (3). On obtient la même réaction en traitant l'hypoxanthine en solution alcaline par l'iodure de méthyle (4). Le produit formé est la 1-7-diméthylhypoxanthine.

(1) A. Jolles. Berichte, 33, 1246 (1900).
(2) Zeits f. Phys. Ch. 6, 428 (1882).
(3) E. Fischer. Berichte, 17. p. 333 (1884).
(4) Kruger Zeits f. Phys. Ch. 18, 434.

Chauffée à 200° avec la potasse, l'hypoxanthine fournit de l'ammoniaque et de l'acide cyanhydrique. Avec l'eau à la même température, elle se dédouble en anhydride carbonique, acide formique et ammoniaque.

8-Oxypurine

```
  Az = CH
  |     |
 HC     C — AzH\
  ||    ||       >CO
  Az — C — AzH/
```

Fut obtenue par Fischer et Ach (1) en partant de l'urate de potassium qui, traité par $POCl^3$, fournit la 8-oxy 2-6-dichloropurine ; ce composé, réduit par l'acide iodhydrique et l'iodure de phosphonium, donne la 8-oxypurine.

Elle se distingue de l'hypoxanthine par son point de fusion qui est 317° (l'hypoxanthine se sublime sans fondre) et sa plus grande solubilité dans l'eau, environ 1 p. 12. Elle s'en rapproche par l'ensemble de ses propriétés chimiques ; avec les bases, elle donne des dérivés métalliques et avec les acides des sels très solubles : iodhydrate, chlorhydrate, sulfate, nitrate. Elle se combine encore au chlorure d'or, au chlorure de platine et au nitrate d'argent.

Homologues de la 2-Oxypurine

On connaît trois des homologues de la 2-oxypurine. Ce sont la 3 méthyl 2-oxypurine, la 7-méthyl 2-oxypurine, la 3-7-diméthyl 2-oxypurine.

3-Méthyl 2-Oxypurine

```
        Az = CH
        |     |
       OC     C — AzH\
        |     ||       >CH
  CH³.Az — C  —  Az//
```

(1) Berichte, 30, 2213 (1897).

Elle a été obtenue en 1899 par J. Tafel et A. Weinschenk (1) en oxydant la désoxythéobromine ou la désoxyhétéroxanthine, qui sont respectivement la 3-7-diméthyl 2-oxy 1-6-dihydropurine et la 7-méthyl 2 oxy 1-6-dihydropurine.

$$C^5H^5Az^4O - CH^3 + O = C^5H^3Az^4O - CH^3 + H^2O$$

L'oxydation avec le bioxyde de plomb donne un produit amorphe, tandis qu'avec le brome on a un corps cristallisé. Le produit de la réaction est dans ce cas du bromhydrate de la base que l'on transforme en sulfate et d'où on met celle-ci en liberté par l'eau de baryte. On la purifie par cristallisation dans l'alcool.

Cette substance est en aiguilles blanches, très solubles dans l'eau froide, très peu solubles dans l'alcool froid, un peu plus à chaud. Elle fournit des sels comme le sulfate et le picrate généralement peu solubles dans l'eau.

La solution de bromhydrate additionnée de nitrate d'argent donne un précipité amorphe et floconneux.

7-Méthyl 2-Oxypurine

```
 Az = CH
 |     |
OC     C — Az.CH³\
 |     ||          >CH
HAz —  C ——— Az//
```

La 7-méthyl 2-oxypurine a été obtenue par E. Fischer (2) en traitant la 7-méthyl 2-chloropurine par un alcali.

On la prépare beaucoup mieux en partant de la 7-méthyl 2-iodopurine que l'on chauffe avec une solution normale alcaline.

Elle a été obtenue récemment par J. Tafel et A. Weinschenk (3), en partant de la désoxyhétéroxanthine ou 7-méthyl 2-oxy 1-6-dihydropurine que l'on oxyde au moyen du brome ou du bioxyde de

(1) Berichte, 32, 3376.
(2) Berichte, 31, 2554.
(3) Berichte, 34, 3376.

plomb. Elle fut identifiée par ses combinaisons avec le produit de Fischer.

Propriétés. — La 7-méthyl 2-oxypurine se présente en cristaux très fins, fusibles à partir de 300° et se décomposant totalement vers 323°, solubles dans 10 à 15 parties d'eau bouillante. Elle se distingue de son isomère la 7-méthyl 8-oxypurine par son point de fusion et de la 7-méthyl 6-oxypurine par sa solubilité dans l'eau. Elle donne avec les acides des sels bien cristallisés.

Avec les bases elle forme des dérivés métalliques.

Chauffée en vase clos avec l'iodure de méthyle vers 60 à 80°, elle donne la 3-7-diméthyl 2-oxypurine (1).

3-7-Diméthyl 2-Oxypurine

Elle a été préparée par J. Tafel (2) en oxydant la désoxythéobromine ou 3-7-diméthyl 2-oxy 1-6-dihydropurine. L'oxydation se produit par l'acétate d'argent en solution acétique et beaucoup mieux par le brome ou le bioxyde de plomb.

Elle s'obtient aussi (3) en chauffant en vase clos la 7-méthyloxypurine avec l'iodure de méthyle à 60-80°.

Propriétés. — Ce corps cristallise en prismes ou en lames incolores contenant deux molécules d'eau. Il fond à 256-257° (corr.). Très soluble dans l'eau froide, soluble dans 22 parties d'alcool bouillant et dans 70 parties de chloroforme chaud ; il est très peu soluble dans l'éther acétique et le benzène.

La solution aqueuse a une réaction neutre ; elle ne précipite ni par l'acide picrique, ni par l'iodure double de potassium et de mercure, ni par l'iodure double de potassium et de cadmium. Elle donne des précipités caractéristiques avec l'acide phosphomolybdique (jaunâtre), le tannin (blanc), le réactif de Nessler (brunâtre), le ferrocyanure de potassium (rougeâtre), l'iodure de potassium iodé

(1) Berichte, 32, 3205.
(2) Berichte, 32, 3201.
(3) Berichte, 32, 3205.

(noir). Le produit donne la réaction de la murexide. Ses sels ressemblent à ceux des composés précédents.

Homologues de l'Hypoxanthine

Bien qu'on ne connaisse qu'une des deux formes de l'hypoxanthine que laisse prévoir la tautomérie des deux formules de la purine, on a pu préparer ses deux dérivés méthylés en 7 et en 9.

7-Méthyl 6-Oxypurine

```
HAz — CO
 |     |
HC     C — AzCH³\
||     ||          >CH
 Az — C ——— Az //
```

La 7-méthyl 6-oxypurine fut obtenue d'abord (1) en partant de la 7-méthyl 2-6-dichloropurine par traitement avec une solution alcaline, ce qui donne la 7-méthyl 6-oxy 2-chloropurine, laquelle, réduite par l'acide iodhydrique, donne le composé cherché.

Elle se forme encore par l'action de l'acide azoteux sur la 7-méthyladénine ou 7-méthyl 6-aminopurine (2).

$$C^5H^2Az^2 < \begin{matrix} CH^3 (7) \\ AzH^2 (6) \end{matrix} + AzO^2H = C^5H^2Az^4 < \begin{matrix} CH^3 (7) \\ OH (6) \end{matrix} + Az^2 + H^2O$$

Enfin, on l'a obtenue par l'action de l'acide azotique sur la 7-méthyl 6-thiopurine (3).

Propriétés. — La 7-méthyl 6-oxypurine cristallise dans l'alcool bouillant en aiguilles incolores, fondant vers 355° en se décomposant. Elle se dissout dans l'eau et les acides minéraux. Sa solution aqueuse est neutre au tournesol et ses sels sont peu solubles.

(1) E. Fischer, Berichte, 30, 2409.

(2 Berichte, 31, 113.

(3) Berichte, 30, 2331.

Traitée par l'iodure de méthyle, elle donne la 1-7-diméthylhypoxanthine déjà obtenue par Krüger (1), ce qui permet de caractériser ce produit.

9-Méthyl 6-Oxypurine

```
HAz — CO
 |     |
HC     C ——— Az
 ||    ||        >CH
Az  —  C — Az.CH³
```

S'obtient par l'action de l'acide azoteux sur la 9-méthyladénine ou 9-méthyl 6-aminopurine (2).

Elle cristallise dans l'eau en paillettes incolores fondant à 390° (corr.) et solubles dans 414 parties d'eau à 20°. Elle est facilement dissoute par les alcalis à chaud en donnant des dérivés métalliques, tels que ceux de sodium, de baryum et d'ammonium (3).

Ses sels cristallisent facilement de leur solution dans l'eau ou dans les acides correspondants.

Par méthylation elle donne un dérivé bisubstitué qui n'a pas été étudié.

1-7-Diméthyl 6-Oxypurine

```
CH³Az — CO
   |     |
  HC     C — AzCH³
  ||     ||        >CH
  Az  —  C ——— Az
```

Elle fut préparée d'abord par Krüger (4), par méthylation de l'hypoxanthine ; plus tard en partant de la 7-méthylhypoxanthine (5), et

(1) Berichte, 31, 431.

(2) Berichte, 31, 114 (1898).

(3) On n'a pas signalé la formation de pareils dérivés avec la 7-méthylhypoxanthine.

(4) Zeits, f. phys. ch. 18, 436.

(5) Berichte, 30, 2411.

enfin, par méthylation de la dichlorhypoxanthine et réduction consécutive du dérivé dichloré-diméthylé (1).

Elle est en aiguilles blanches fusibles à 251-253° (corr.) Chauffée avec HCl, elle se décompose en donnant naissance au méthylglycocolle ou sarcosine (2).

1-9-Diméthyl 6-Oxypurine

```
CH³Az — CO
   |     |
  HC     C ——— Az\
  ||     ||        >CH
  HC  —  C — Az.CH³/
```

La 1-9-diméthylhypoxanthine a été entrevue par E. Fischer (3), qui pense l'avoir obtenue par méthylation de la 9-méthylhypoxanthine en liqueur alcaline. Le peu de matière dont disposait l'auteur, ne lui a pas permis d'en faire l'étude.

Homologues de la 8-Oxypurine

7-Méthyl 8-Oxypurine

```
  Az== CH
  |     |
 HC     C — Az.CH³\
 ||     ||          >CO
 Az  —  C ——— AzH/
```

A été appelée primitivement β-oxyméthylpurine.

Elle a été préparée par E. Fischer (4) en traitant la 7-méthyl 8-oxy 2-6-dichloropurine par l'acide iodhydrique et l'iodure de phosphonium au bain-marie.

(1) Berichte, 30, 2230.

(2) Zeits, f. phys. Ch. 18, 456.

(3) Berichte, 31, 115 (1898).

(4) Berichte, 28, 2491.

Elle se présente en aiguilles fusibles à 266-267° (corr.), solubles dans cinq ou six parties d'eau, dans l'alcool chaud, dans les alcalis et dans les acides.

9-Méthyl 8-Oxypurine

Obtenue par la même méthode que le composé précédent, c'est-à-dire par la réduction de son dérivé dichloré (1). Elle fond à 233°, est très soluble dans l'eau et a une réaction alcaline.

Son chlorhydrate est très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool. Elle se combine aux chlorures d'or et de platine.

6-Méthyl 8-Oxypurine

$$\begin{array}{lll} Az = & CCH^3 & \\ | & | & \\ HC & C - AzH & \searrow \\ \| & \| & \quad CO \\ Az - & C - AzH & \nearrow \end{array}$$

Dans les composés précédents, comme d'ailleurs dans la plupart des corps puriques, les radicaux alcooliques sont toujours soudés à l'azote. S. Gabriel et J. Colman ont réussi dernièrement (2) à préparer un isomère des corps précédents dans lequel le radical méthyle est supporté par un atome de carbone : c'est la 6-méthyl 8-oxypurine.

La méthode, entièrement synthétique, qui permet d'obtenir ce composé, consiste à faire réagir l'urée à 170° sur la 6-méthyl 4-5-diaminopyrimidine.

$$\begin{array}{llllll} Az = C - CH^3 & & & & Az = C - CH^3 & \\ | \qquad | & & & & | \qquad | & \\ HC \qquad C - AzH^2 & H^2Az \searrow & & = 2AzH^3 + & CH \quad C - AzH & \searrow \\ \| \qquad \| & + & CO & & \| \qquad \| & \quad CO \\ Az - C - AzH^2 & H^2Az \nearrow & & & Az - C - AzH & \nearrow \end{array}$$

(1) Berichte, 17, 332.

(2) Berichte, 34, 1250 (1901).

Ce composé se présente en aiguilles blanches, solubles dans l'alcool et l'eau à chaud, insolubles dans les alcalis ; cette propriété est d'autant plus remarquable, que le composé possède, en 7 et en 9, deux atomes d'hydrogène qui donnent généralement à ces composés une allure d'acide.

Au contraire, elle se combine avec les acides minéraux.

9-Ethyl 8-Oxypurine

$$\begin{array}{lllll} & Az & = & CH & \\ & | & & | & \\ HC & & & C & \text{——} AzH \diagdown \\ \| & & & \| & \qquad\qquad > CO \\ Az & — & & C & — AzC^2H^5 \diagup \end{array}$$

Elle a été préparée par E. F. Armstrong (1) en réduisant par l'alcool dilué et la poudre de zinc, la 9-éthyl 8-oxyiodopurine. Elle se présente en prismes fusibles à 250-251° (corr.), solubles dans l'eau à chaud, les acides minéraux et les alcalis, peu solubles dans l'alcool.

Avec les acides, elle donne des sels comme le chlorhydrate et l'iodhydrate, très solubles dans l'eau ; le chloroplatinate et le chloraurate, peu solubles. Avec les alcalis, elle donne des dérivés métalliques ; celui d'ammonium est en aiguilles, celui de potassium en prismes peu solubles dans l'alcool.

7-9-Diméthyl 8-Oxypurine

S'obtient du composé chloré correspondant (2). Elle est assez soluble dans l'eau et l'alcool et possède une réaction fortement alcaline.

— Les dérivés halogénés des monoxypurines qui présentent des relations étroites avec ceux des dioxypurines et des trioxypurines seront étudiés avec ceux-ci dans le groupe des *oxypurines halogénées*.

(1) Berichte, 33, 2313 (1900).

(2) Berichte 17. 334.

DIOXYPURINES

La classe des dioxypurines comprend les composés naturels les plus importants du groupe de la purine : on y rencontre, en effet, avec la xanthine, ses homologues mono, di ou triméthylés qui sont : l'hétéroxanthine, la paraxanthine, la théophylline, la théobromine et la caféine. A côté de ceux-ci se placent de nombreux produits de synthèse, isomères ou homologues des premiers et leurs dérivés halogénés qui forment un groupe extrêmement nombreux et important par le rôle qu'ils jouent dans les réactions de synthèse.

Comme dioxypurines simples on connaît deux composés isomères : la 2-6-dioxypurine ou xanthine et la 6-8-dioxypurine. On n'a pas encore préparé la 2-8-dioxypurine, mais on connaît un de ses dérivés triméthylés.

2-6-Dioxypurine ou Xanthine

```
HAz — CO
 |     |
OC     C — AzH\
 |     ||      >CH
HAz — C  —  Az//
```

La xanthine fut découverte en 1817 par Marcet (1) dans un calcul urinaire ; sa composition fut déterminée par Liebig et Wöhler (2). Elle fut spécialement étudiée par Scherer (3), qui montra que ce composé est extrêmement répandu dans l'organisme animal. Il la trouva dans l'urine humaine, la rate, le pancréas, le cerveau, le foie, la chair musculaire du bœuf, du cheval et des poissons, dans le thymus du veau. Bence-Jones (4), puis Stromeyer, la trouvèrent dans l'urine de certains malades. Unger et Phipson (5) la signalèrent

(1) *Loc. cit.*

(2) Ann. de ch. et ph. 26. 340.

(3) Ann. de ch. et ph. 102. 204 et 112. 257.

(4) Journaf of the chem. Soc. 15. 78.

(5) Chem. News. 1862.

dans quelques espèces particulières de guano. Almen (1) l'a retirée du foie de bœuf et Schutzenberger (2) de l'extrait de levure de bière avec d'autres bases du même groupe. Elle se forme en petite quantité dans la fermentation pancréatique de la fibrine (3). Kossel a montré sa formation par hydrolyse de la nucléine (4) et a expliqué de cette façon l'origine de la xanthine naturelle. J. Oberklom (5) l'a extraite des capsules surrénales ; Krüger et Salomon (6) ont établi définitivement sa présence dans l'urine normale. Enfin Pekehlaring (7) a indiqué récemment qu'on pouvait l'obtenir par l'action des acides minéraux bouillants sur une pepsine retirée de l'acide gastrique pur du chien.

Préparation de la xanthine. — 1° On retire la xanthine des calculs urinaires, du guano (8) ou des organes des animaux (9). On peut l'extraire aussi de l'urine ou du sérum musculaire.

2° On la prépare en diazotant la guanine (10). Dans ce but on dissout la guanine dans l'acide azotique bouillant de 1.15 à 1.20 de densité (11) et on projette dans la solution de l'azotite de potassium par petites portions. On continue jusqu'à l'apparition de vapeurs rutilantes et on précipite par un excès d'eau.

On obtient ainsi de la nitroxanthine d'où l'on met la base en liberté par ébullition avec la potasse et le sulfate ferreux.

$$C^5H^3Az^4<^{O}_{AzH^2} + AzOOH = Az^2 + H^2O + C^5H^4Az^4O^2$$

(1) Journal fur prakt. ch. 96. 98.

(2) Bull. Soc. chim. 21. 208 (1874).

(3) Salomon. Berichte 1878 p. 574,

(4) Zeits f. phys. ch. IV. 290.

(5) *Ibid.*, t. 28. 60 (1890).

(6) *Ibid.*, t. 24. 264.

(7) Acad. de Sc. d'Amsterdam, 25 janvier 1902,

(8) Staedeler. Ann. de Ch. u. Ph. 11 128.

(9) *Ibid.*, t. 116-102.

(10) Strecker. Ann. de Ch. u. Ph., t. 108-141.

(11) D'après E. Fischer (Ann. de Chim., t. 215-309), on obtiendrait de meilleurs rendements en opérant en solution sulfurique.

3° Elle se forme en oxydant l'hypoxanthine par le permanganate de potasse ou l'acide azotique fumant (1).

$$C^5H^4Az^4O + O = C^5H^4Az^4O^2$$

4° On l'obtient par l'action de l'acide chlorhydrique sur la 2-6-diiodopurine (2).

$$C^5H^2Az^4I^2 + 2H^2O = 2\,IH + C^5H^4Az^4O^2$$

5° La synthèse complète de la xanthine a été exécutée par E. Fischer (3) en partant de la 2-6-8-trichloropurine. Ce composé, chauffé à 100° avec un excès d'éthylate de sodium (4), donne la 2-6-diéthoxy 8-chloropurine. On peut transformer ce corps en xanthine de deux manières : soit en le traitant par l'acide iodhydrique, qui remplace simultanément par de l'hydrogène les deux radicaux C^2H^5 et l'atome de chlore, soit par l'acide chlorhydrique fort, qui enlève seulement les deux radicaux alcooliques et donne la 8-chloroxanthine que l'on réduit ensuite par l'acide iodhydrique (5). Les formules ci-dessous permettent de se rendre compte de ces réactions :

```
 Az = CCl
 |     |
ClC    C — AzH\
 ||    ||      >CCl
 Az —  C — Az//
```
2-6-8-Trichloropurine

```
        Az = COC²H⁵
        |     |
C²H⁵.OC       C — AzH\
        ||    ||      >CCl
        Az —  C — Az//
```
2-6-Diéthoxy 8-Chloropurine

```
HAz — CO
 |     |
OC     C — AzH\
 |     ||      >CH
 Az —  C — Az//
```
2-6-Dioxypurine

(1) Kossel. Zeits, f, Phys. Ch. 422.

(2) Berichte, 31, 2562.

(3) Berichte, 30, 2230.

(4) Les alcalis caustiques sont impuissants à produire cette réaction.

(5) Bien avant Fischer, Strecker et A. Gautier avaient annoncé avoir effectué la synthèse de la xanthine par des méthodes diverses. Strecker crut l'obtenir en réduisant l'acide urique par l'amalgame de sodium et A. Gautier par hydratation ménagée de l'acide cyanhydrique. Ces expériences ont été reprises sans résultats par E. Fischer, qui considère comme injustifiées les conclusions de ces auteurs.

Propriétés physiques et chimiques. — La xanthine a été longtemps considérée comme une substance amorphe; Horbaczewski a pu l'obtenir à l'état cristallisé en dissolvant 1 gramme de matière dans 2 litres d'une solution étendue de soude caustique et sursaturant par l'acide acétique (1). Elle est peu soluble dans l'eau froide (1 p. 14000), plus soluble dans l'eau bouillante (1 p. 1200), insoluble dans l'alcool et dans l'éther.

La solution aqueuse précipite par $HgCl^2$ et par AzO^3Ag, mais non par l'acétate de plomb ni par l'acétate de cuivre à froid. Elle se dissout dans les bases et dans les acides. Avec ces derniers elle donne des sels ; le chlorhydrate se présente en octaèdres à base carrée ; il est beaucoup plus soluble à froid qu'à la température d'ébullition. L'azotate forme de petits mamelons jaunes peu solubles dans l'eau froide. Le phosphomolybdate constitue un précipité jaune. Le sulfate contient une molécule d'eau de cristallisation, il est décomposé par l'eau.

La xanthine se dissout également dans les solutions de potasse, de soude et d'ammoniaque ; elle se combine à l'ébullition avec l'hydrate de baryte en donnant un composé peu soluble $C^5H^4Az^4O^2.Ba(OH)^2$ La solution ammoniacale, additionnée de nitrate d'argent, donne la xanthine argentique $C^5H^2Az^4O^2Ag^2$. De même la solution sodique traitée à chaud par l'acétate de plomb donne la xanthine plombique $C^5H^2Az^4O^2Pb$.

Méthylation de la xanthine. — L'introduction des radicaux alcooliques et spécialement du radical CH^3 dans le noyau xanthique se fait assez facilement en chauffant les dérivés métalliques de ce corps avec les iodures alcooliques. Mais les produits obtenus varient d'une façon remarquable avec les conditions de l'opération et dépendent essentiellement du composé métallique qui a servi de point de départ.

C'est ainsi que la xanthine argentique, chauffée à 100° avec de l'iodure de méthyle, donne une diméthylxanthine de constitution indéterminée mais nettement différente de la théobromine et de la

(1) Zeits. f. Phys. Ch. t. 23, p. 226.

théophylline (Strecker) (1). Au contraire, la xanthine plombique sèche, chauffée à 100° pendant 12 heures avec de l'iodure de méthyle se change en théobromine (3-7-diméthylxanthine) (2). Enfin la xanthine en solution alcaline, chauffée avec l'iodure de méthyle, est changée directement en caféine (3).

Réduction électrolytique. — La xanthine, réduite électrolytiquement en solution sulfurique à 75 °/₀ et à une température inférieure à 12°, échange l'atome d'oxygène en position 6 contre 2 atomes d'hydrogène et donne la désoxyxanthine ou 2-oxy 1-6-dihydropurine.

$$C^5H^4Az^4O^2 + 2H^2 = H^2O + C^5H^4Az^4OH^2$$

Transformation dans l'organisme. — Suivant Krüger et Schmidt (4), la xanthine introduite par la voie gastrique dans l'organisme animal est partiellement transformée en acide urique. L'insolubilité de la base entraîne l'élimination de la plus grande partie du produit non attaqué par les fèces.

Caractérisation de la xanthine. — La xanthine n'ayant pas un point de fusion fixe, pour la caractériser, on la transforme par l'action du brome en bromoxanthine, puis par méthylation en bromocaféine. Ce dérivé est peu soluble dans l'eau et peut être identifié d'après son point de fusion (206°). De plus, on peut le changer par l'action de l'éthylate de sodium en éthoxycaféine, puis par saponification en hydroxycaféine, composé caractéristique par son point de fusion (345°). Avec 0,50 de xanthine, on obtient finalement 0,10 d'hydroxycaféine (5).

Constitution de la xanthine.— La constitution de la xanthine n'a été définitivement établie que par la synthèse qui en a été faite

(1) Ann. de ch. et Ph. 118-172.

(2) E. Fischer. Berichte 1882-453.

(3) Berichte, 31,2563.

(4) Zeits, f. phys. Ch., 34, 549 (1902).

(5) E. Fischer, Berichte, 31, 2563.

par E. Fischer. Les réactions qui avaient servi antérieurement de base à sa formule de structure sont les suivantes :

1° Par l'action du chlore en solution chlorhydrique, elle se décompose en alloxane et urée (1).

$$C^5H^4Az^4O^2 + O^2 + H^2O = C^4H^2Az^2O^4 + COAz^2H^4$$

2° Par méthylation, elle se transforme en théobromine, puis en caféine, ce qui fixe la place de ses atomes d'oxygène et la différencie des autres dioxypurines.

3° Traitée par HCl vers 200°, elle donne de l'ammoniaque sans méthylamine, de l'acide carbonique, de l'acide formique et du glycocolle (2).

$$C^5Az^4H^4O^2 + 6H^2O = 3AzH^3 + 2CO^2 + CO^2H^2 + CO^2H - CH^2AzH^2$$

4° Elle se forme par l'action de l'acide azoteux sur la guanine ou 2-amino 6-oxypurine, ainsi que par l'oxydation de l'hypoxanthine ou 2-oxypurine.

6-8-Dioxypurine

```
HAz — CO
 |     |
HC     C — AzH\
 ||    ||       >CO
 Az —  C — AzH/
```

Cet isomère de la xanthine a été préparé par E. Fischer en traitant la 6-amino 8-oxypurine par l'acide azoteux (3). On effectue cette diazotation par le nitrite de sodium en solution chlorhydrique à la température de 40-45°.

La 6-8-dioxypurine se présente en aiguilles blanches contenant une molécule d'eau de cristallisation qu'elle perd à 150° ; le produit anhydre se décompose sans fondre au-dessus de 400°. Elle se dissout dans les alcalis ; sa solution ammoniacale donne avec le nitrate d'argent un précipité amorphe incolore.

(1) E. Fischer, Liebig's Ann., 215, 266.

(2) Liebig Ann. 217, 270 et 308.

(3) Berichte, 30, 2218.

Elle se différencie de la xanthine par son attitude vis-à-vis du chlore ; en effet, traitée par l'acide chlorhydrique et le chlorate de potasse, elle ne donne pas d'alloxane.

Par méthylation, elle fixe successivement un, deux ou trois groupes CH^3 en position 1, 7 et 9.

Homologues de la Xanthine

Les dérivés mono, di ou triméthylés de la xanthine sont aussi nombreux qu'importants. Il est facile, en effet, de concevoir que le nombre des isomères théoriquement possible est considérable, les radicaux alcooliques pouvant être introduits, soit simultanément, soit successivement, dans les positions 1, 3, 7 et 9.

Parmi les dérivés monométhylés, on connaît la 1-méthyl, la 3-méthyl et la 7-méthylxanthine.

1-Méthyl 2-6-Dioxypurine

```
CH³Az — CO
    |      |
   OC     C — AzH\
    |      ||       >CH
  HAz — C  —  Az//
```

Cette substance a été découverte dans l'urine par Krüger et Salomon (1) ; elle a été retrouvée par J. Oberklom, dans les capsules surrénales (2) ; elle prend naissance dans l'organisme du lapin à la suite d'injections de caféine ou de théobromine (3) ; ce serait là, d'après M. Krüger, la cause de sa présence dans l'organisme humain à la suite d'absorption de caféiques. Cette théorie contredit celle de Kossel, qui fait découler des nucléines toutes les xanthines méthylées de l'urine.

(1) Zeits. f. Phys. Ch., tom. 24, 364.
(2) Zeits. f. Phys. Ch., t. 28, 60.
(3) Berichte, 22, 3336.

Propriétés. — La 1-méthylxanthine cristallise dans l'eau sous la forme d'une poudre brillante un peu plus soluble dans l'eau que la xanthine; elle se dissout facilement dans la soude et l'ammoniaque. Cette solubilité de la combinaison sodique la différencie de la 7-méthylxanthine. Elle est soluble dans les acides minéraux étendus avec lesquels elle donne des sels cristallisables. Elle se combine aussi avec le chlorure d'or, le chlorure de platine et le nitrate d'argent.

Par méthylation en solution alcoolique alcaline, elle se transforme en théophylline et en caféine (1).

Elle donne la réaction de la murexide.

On n'a pas effectué la synthèse de ce composé, et ce n'est que par sa transformation en théophylline et ses différences avec ses isomères méthylés en 3 et en 7 qu'on a pu lui attribuer sa formule de constitution.

3-Méthyl 2-6-Dioxypurine

```
    HAz — CO
     |     |
    OC     C — AzH\
     |     ||       >CH
CH³Az — C  —  Az//
```

Ce composé a été préparé synthétiquement par E. Fischer et B. Ach. (2), en chauffant en vase clos l'acide 3-méthylurique avec l'oxychlorure de phosphore pendant cinq à six heures, ce qui donne la 3-méthyl 8-chloro 2-6-dioxypurine (3); celle-ci, réduite par l'acide iodhydrique et l'iodure de phosphonium, donne la 3-méthyl 2-6-dioxypurine.

Une récente synthèse de ce composé a été opérée par W.

(1) Berichte, 31, 1980.

(2) Berichte, 33, 3665.

(3) Dans cette réaction il faut avoir soin d'éviter l'emploi du perchlorure de phosphore qui remplacerait le groupe méthyle par un atome de chlore. Les acides méthyluriques ne résistent à ce réactif que lorsqu'ils possèdent 2 radicaux-méthyle dans le noyau alloxanique.

Traube. Par l'action de l'oxychlorure de phosphore sur un mélange d'acide cyanacétique et de méthylurée on obtient le cyanacéthylméthylurée.

$$CAz - CH^2 - CO^2H + \begin{array}{l} \quad H^2Az \\ CH^3-H\,Az \end{array}\!\!> CO =$$

$$CAz - CH^2 - \begin{array}{l} CO - HAz \\ CH^3-HAz \end{array}\!\!> CO + H^2O$$

Par ébullition avec la soude ce composé est isomérisé comme l'indique la formule ci-dessous :

$$\begin{array}{ccc} & HAz & - & CO \\ & | & & | \\ & OC & & CH^2 \\ & | & & | \\ CH^3 - & AzH & & CAz \end{array} = \begin{array}{ccccc} & AzH & - & CO & \\ & | & & | & \\ & OC & & CH^2 & \\ & | & & | & \\ CH^3 - & Az & - & C & = AzH \end{array}$$

Ce produit, traité par l'acide azoteux donne le dérivé isonitrosé, lequel, réduit par le sulfure amomnique se transforme en la 3-méthyl 4-5-diamino 2-6-dioxypyrimidine.

$$\begin{array}{ccccl} & HAz & - & CO & \\ & | & & | & \\ & OC & & C & = AzOH \\ & | & & | & \\ CH^3 - & Az & - & C & = AzH \end{array} + H^4 = \begin{array}{ccccl} & HAz & - & CO & \\ & | & & | & \\ & OC & & C & - AzH^2 \\ & | & & \| & \\ CH^3 - & Az & - & C & - AzH^2 \end{array} + H^2O$$

Cette sorte d'orthodiamine, traitée par l'acide formique, donne le dérivé correspondant :

$$\begin{array}{ccccl} & HAz & - & CO & \\ & | & & | & \\ & OC & & C & - AzH^2 \\ & | & & \| & \\ CH^3.Az & & - & C & - AzH^2 \end{array} + \begin{array}{l} C{\begin{array}{l} O \\ OH \end{array}} \\ | \\ H \end{array} = \begin{array}{ccccl} & HAz & - & CO & \\ & | & & | & \\ & OC & & C & - AzH - C{\begin{array}{l} H \\ O \end{array}} \\ & | & & \| & \\ CH^3.Az & & - & C & - AzH^2 \end{array} + H^2O$$

Le sel de sodium du dérivé formique chauffé à 100° perd une molécule d'eau et donne la 3-méthyl 2-6-dioxypurine.

Propriétés. — La 3-méthyl 2-6-dioxypurine constitue de fines aiguilles qui se décomposent sans fondre au-dessus de 360° ; elle est soluble dans 350 parties d'eau bouillante, dans les alcalis et dans les acides, peu soluble dans le chloroforme et l'éther acétique.

Par réduction électrolytique elle fournit la 3-méthyldésoxyxanthine ou 3-méthyl 2-oxy 1 6-dihydropurine.

```
     HAz — CO                                 HAz — CH²
      |     |                                  |     |
     OC     C — AzH\                          OC     C — AzH\
      |     ||       >CH  + 2H² = H²O +        |     ||       >CH
CH³.Az  —   C  —  Az//                   CH³Az —   C  —  Az//
```

Albanese a démontré (1) que la 3-méthylxanthine se retrouve dans l'urine du chien après ingestion de caféine ; ce fait est entièrement différent de ce qui se passe dans l'organisme de l'homme et du lapin. La théophylline subit la même transformation que la caféine dans l'organisme du chien (2).

7-Méthyl, 2-6-Dioxypurine : Hétéroxanthine

```
HAz — CO
 |     |
OC     C — AzCH³\
 |     ||         >CH
HAz —  C ——— Az//
```

L'hétéroxanthine fut découverte par Salomon dans l'urine humaine (3), où elle accompagne la paraxanthine. On l'en sépare au moyen de l'eau ammoniacale qui la dissout et l'abandonne à l'état cristallisé au bout de 24 heures.

Elle a été préparée synthétiquement par E. Fischer (4) en partant de la théobromine ou 3-7 diméthyl 2-6-dioxypurine. Ce corps chauffé avec $POCl^3$ à 140° perd l'un de ses groupes CH^3 et donne la 7-méthyl 2-6-dichloropurine qui, hydratée par chauffage avec HCl à 120°, se transforme en hétéroxanthine.

```
     HAz — CO                         Az = CCl
      |     |                          |     |
     OC     C — AzCH³\                ClC    C — AzCH³\
      |     ||         >CH             ||    ||         >CH
CH³Az  —    C ——— Az//                 Az —  C ——— Az//
```

3-7-diméthyl 2-6-dioxypurine — 7-méthyl 2-6-dichloropurine

(1) Gaz. chim. It. 29. p. 304 (1899).

(2) Krüger et Schmidt, Zeits f., phys., ch., 36. p. t. 1 (1902)

(3) Berichte 8. 3407.

(4) Berichte 30. 2400.

```
HAz — CO
 |     |
OC     C — AzCH³
 |     ||        \
 |     ||         >CH
 |     ||        //
HAz — C ——— Az
```

7-méthyl 2-6-dioxypurine

Propriétés. — L'hétéroxanthine constitue une poudre blanche, amorphe, fusible vers 350° en dégageant CAzH. Elle se dissout dans 142 parties d'eau bouillante ; elle est soluble aussi dans l'alcool et l'éther, très soluble dans l'ammoniaque.

Ses solutions aqueuses sont neutres; elles précipitent par le nitrate d'argent, l'acétate de cuivre à froid, l'acide phosphotungstique et par l'acétate de plomb ammoniacal. Elles ne précipitent pas par l'acide picrique.

L'hétéroxanthine donne la réaction de la murexide.

Elle se combine avec les acides et avec les bases : son chlorhydrate est peu soluble dans l'eau. Avec les chlorures de mercure et de platine elle donne des sels doubles cristallisés.

Les dérivés métalliques obtenus avec la potasse ou la soude sont peu solubles et cristallisables. Cette faible solubilité est souvent utilisée pour caractériser la base et la différencier de ses isomères méthylés en 1 ou en 3, ou ses homologues. Toutefois cette insolubilité du dérivé sodique étant partagée par la paraxanthine, on la distingue de celle-ci par la faible solubilité de son chlorhydrate et le fait que l'acide picrique ne la précipite pas.

Sa structure résulte des réactions suivantes :

1° Par méthylation elle se transforme en caféine (1).

2° Sous l'action de l'acide chlorhydrique elle se décompose avec formation de sarcosine, ce qui fixe la place de son radical CH^3.

3° Oxydée par le permanganate de potasse elle donne de l'ammoniaque, de la méthylamine et de l'acide carbonique.

$$C^5H^3Az^4O^2.CH^3 + 4H^2O + 4O = 3AzH^3 + CH^3AzH^2 + 5CO^2 \quad (2)$$

(1) Krüger et Salomon. Zeits f. phys., ch., 21.169 (1895).

(2) A. Jolles. Journ. f. prakl. Ch. t. 62, p. 61 (1901).

Soumise à la réduction électrolytique en solution sulfurique elle remplace un atome d'oxygène par 2 atomes d'hydrogène et donne la 7-méthyl 2-oxy 1-6-dihydropurine (1).

M. Krüger et J. Schmidt (2) ont constaté que l'hétéroxanthine prend naissance dans l'organisme du lapin à la suite d'ingestion de théobromine. L'absorption de caféine produit le même résultat chez cet animal (M. Krüger) (3).

1-3 Diméthylxanthine = Théophylline

$$
\begin{array}{lllll}
CH^3Az & — & CO & & \\
| & & | & & \\
OC & & C & — AzH & \searrow \\
| & & \| & & \quad CH \\
CH^3Az & — & C & — Az & \nearrow\!\!\!\nearrow
\end{array}
$$

La théophylline fut découverte en 1888 par Kossel (4) dans la feuille de thé.

On la précipite de l'extrait alcoolique (après séparation de la caféine) par le nitrate d'argent ammoniacal, et on décompose le précipité par H^2S. La liqueur qui contient un mélange de xanthine et de théophylline laisse déposer le premier de ces corps; on précipite ensuite la théophylline par addition de chlorure mercurique et de carbonate de soude et on décompose à nouveau par H^2S.

La théophylline a été préparée synthétiquement par Fischer et Ach en partant de l'acide 1-3-diméthylurique. Ce corps chauffé avec $POCl^3$ ou PCl^5 donne la 1-3-diméthyl 2-6-dioxy 8-chloropurine ou chlorothéophylline que l'on réduit ensuite par l'acide iodhydrique.

M. Krüger l'a obtenue par méthylation de la 1-méthylxanthine (5).

Une synthèse récente de la théophylline a été exécutée par W. Traube (6) en partant de la diméthylurée symétrique. Ce corps,

(1) J. Tafel et A. Weinschenk. Berichte, 33, 3369.

(2) Berichte, 32, 2677.

(3) Berichte, 32, 3336.

(4) Berichte, 21, 2154.

(5) Berichte, 33, 3665.

(6) Berichte, 33, 3035.

chauffé avec l'acide cyanacétique, donne la 1-3-diméthyl 4-amino 2-6-dioxypyrimidine.

$$
\begin{array}{l}
Az<^{CH^3}_{H} \\
\diagup \\
CO \\
\diagdown \\
Az<^{H}_{CH^3}
\end{array}
+
\begin{array}{l}
C^{O}_{OH} \\
| \\
CH^2 \\
| \\
CAz
\end{array}
= H^2O +
\begin{array}{ll}
 & Az<^{CH^3}_{CO} \\
\diagup & \quad | \\
CO & \quad CH \\
\diagdown & \quad \| \\
 & Az<^{CAzH^2}_{CH^3}
\end{array}
$$

Par l'acide azoteux on obtient le dérivé nitrosé qui, réduit par le sulfure ammonique, donne la 1-3-diméthyl 4-5-diamino 2-6 dioxypyrimidine.

$$
\begin{array}{lllll}
 & CH^3 & & & \\
 & | & & & \\
 & Az & - & CO & \\
 \diagup & & & | & \\
CO & & & C & - AzO \\
 \diagdown & & & \| & \\
 & Az & - & C & - AzH^2 \\
 & | & & & \\
 & CH^3 & & &
\end{array}
+ 2H^2 = H^2O +
\begin{array}{lllll}
 & CH^3 & & & \\
 & | & & & \\
 & Az & - & CO & \\
 \diagup & & & | & \\
CO & & & C & - AzH^2 \\
 \diagdown & & & \| & \\
 & Az & - & C & - AzH^2 \\
 & | & & & \\
 & CH^3 & & &
\end{array}
$$

Ce composé est chauffé à l'ébullition avec l'acide formique ; par évaporation à siccité de la liqueur, le dérivé formique qui a pris naissance perd une molécule d'eau et donne la théophylline.

$$
\begin{array}{lllll}
 & CH^3 & & & \\
 & | & & & \\
 & Az & - & CO & \\
 \diagup & & & | & \\
CO & & & C & - AzH^2 \\
 \diagdown & & & \| & \\
 & Az & - & C & - AzH^2 \\
 & | & & & \\
 & CH^3 & & &
\end{array}
+
\begin{array}{l}
C^{O}_{OH} \\
| \\
H
\end{array}
= H^2O +
\begin{array}{llllll}
 & CH^3 & & & & \\
 & | & & & & \\
 & Az & - & CO & & \\
 \diagup & & & | & & \\
CO & & & CAzH & - & CO \\
 \diagdown & & & \| & & | \\
 & Az & - & CAzH^2 & & H \\
 & | & & & & \\
 & CH^3 & & & &
\end{array}
$$

Propriétés. — La théophylline cristallise en larges lamelles incolores, du système clinorhombique Ces cristaux contiennent une molécule d'eau qu'ils perdent à 110°. Le produit anhydre fond à 264°.

La théophylline est soluble dans l'eau chaude, dans l'alcool

bouillant et l'ammoniaque dilués. Elle forme un chlorhydrate, un chloroplatinate, un chloraurate, bien cristallisés. Elle se combine également avec les alcalis. Sa combinaison sodique est très peu soluble dans l'eau ; la combinaison argentique est très soluble dans l'acide azotique faible, peu soluble dans l'ammoniaque, d'où elle cristallise avec une demi-molécule d'eau.

La théophylline argentique, chauffée avec l'iodure de méthyle en solution alcaline, produit la caféine, ce qui fixe la position de ses atomes d'oxygène. Traitée par $HCl + ClO^3K$, elle donne l'acide amalique $C^{12}H^{24}Az^4O^8$.

L'acide amalique ou tétraméthylalloxanthine a la structure suivante :

$$
\begin{array}{ccccccccccccc}
CH^3 & — & Az & — & CO & & & & CO & — & Az & — & CH^3 \\
 & & | & & | & & & & | & & | & & \\
 & & CO & & COH & - & - & & COH & & CO & & \\
 & & | & & | & & & & | & & | & & \\
CH^3 & — & Az & — & CO & & & & CO & — & Az & — & CH^3
\end{array}
$$

Oxydée par le chlore, elle donne de la diméthylalloxane et de l'urée, ce qui, avec la formation d'acide amalique, détermine la position de ses deux radicaux CH^3 :

$$
\begin{array}{lll}
CH^3Az — CO & & \\
\quad | \qquad | & & \\
\quad CO \quad C — AzH\diagdown & & \\
\quad | \qquad \| \qquad\qquad \rangle CH & & \\
CH^3Az — C — Az\diagup & &
\end{array}
+ O^2 + H^2O =
\begin{array}{l}
CH^3Az — CO \\
\quad | \qquad | \\
\quad OC \qquad CO \\
\quad | \qquad | \\
CH^3Az — CO
\end{array}
+
\begin{array}{l}
AzH^2\diagdown \\
\qquad\quad \rangle CO \\
AzH^2\diagup
\end{array}
$$

Diméthylalloxane

La théophylline se transforme sous l'action oxydante du permanganate de potasse, en méthylamine, ammoniaque, urée et acide carbonique (1).

M. Kruger a constaté que la théophylline prend naissance dans l'organisme du chien, à la suite d'ingestion de caféine (2).

La théophylline, à son tour, introduite dans le tube digestif du chien à l'état de théophylline sodique, est transformée dans l'organisme en 3-méthylxanthine (3).

(1) A. Jolles. Berichte, 33-2119.

(2) Berichte, 32-2818.

(3) M. Krüger et J. Schmidt. Zeits. f. phys. ch., 36, p. 1, 1902.

1-7-Diméthyl 2-6-dioxypurine = Paraxanthine

```
CH3Az — CO
  |      |
  OC     C — Az.CH3
  |      ||          >CH
 HAz  —  C ——————— Az
```

La 1-7-diméthyl 2-6-dioxypurine fut découverte en 1879 par Thudichum dans l'urine, puis retrouvée et étudiée quelques années plus tard par G. Salomon (1), qui lui donna le nom de Paraxanthine. Ses synthèses furent effectuées une première fois par E. Fischer, puis par E. Fischer et Hans Clemm.

Préparation. — On retire la paraxanthine de l'urine en la précipitant par le nitrate d'argent en liqueur ammoniacale. Le précipité complexe qui s'est formé est décomposé par H^2S, et la solution concentrée pour précipiter la majeure partie de l'acide urique. On précipite une deuxième fois par le nitrate d'argent et on redissout le précipité dans l'acide azotique ; par concentration, on se débarrasse de l'hypoxanthine. Les eaux-mères ne contiennent plus alors que la xanthine et la paraxanthine, que l'on reprécipite par addition d'ammoniaque à l'état de sel d'argent. On décompose le précipité par H^2S et on sépare les deux corps par cristallisation fractionnée. La paraxanthine se dépose la dernière.

Synthèses. — La première synthèse, due à Fischer (2), a été exécutée à partir de la 7-méthyl 2-6-dichloropurine (déjà étudiée). Traitée par la soude en liqueur aqueuse, elle donne la 7-méthyl 6-oxy 2 chloropurine. Enfin, par l'action de l'acide chlorhydrique à 130° en vase clos on hydrate ce corps ; Cl est remplacé par OH, et on obtient la 1-7-diméthylxanthine.

(1) Zeits. f. phys. Ch. 15. 319.
(2) Berichte, 30. 2400.

2° Une deuxième synthèse en a été faite par E. Fischer et H. Clemm, en partant de l'acide 1-7-diméthylurique (1). Ce corps, chauffé avec $POCl^3$, donne la 1-7-diméthyl 2-6-dioxy 8-chloropurine ou chloroparaxanthine, qui, sous l'action de l'acide iodhydrique et l'iodure de phosphonium, perd son atome d'halogène et donne la paraxanthine (2).

```
CH³Az — CO                      CH³Az — CO
  |      |                        |      |
 OC      C — AzCH³\               OC     C — AzCH³\
  |      ||        >CO            |      ||        >CCl
 HAz — C  —  AzH/                HAz — C  —  AzH//
```

Ac. 1-7-diméthylurique — 1-7-diméth. 2-6-dioxy 8-chlorop.

```
CH³Az — CO
  |      |
 OC      C — AzCH³\
  |      ||        >CH
 HAz — C ——— Az//
```

Paraxanthine

Propriétés.— La paraxanthine se présente en aiguilles fusibles à 295-296° (E. Fischer), mais se sublimant déjà vers 190°. Elle est peu soluble dans l'eau froide, insoluble dans l'alcool et dans l'éther; ses solutions sont neutres. Elle se combine avec les alcalis en donnant des précipités microcristallins, solubles seulement dans un grand excès d'eau.

Cette insolubilité est caractéristique Le sel de sodium cristallise avec 4 molécules d'eau.

(1) Berichte, 31. 2622.

(2) En 1896, M. Pommerehne, reprenant une ancienne expérience de Strecker, a, par l'action de l'iodure de méthyle sur la xanthine argentique, obtenu un dérivé diméthylé qu'il a différencié de ses isomères, par l'*instabilité de ses sels* et son point de fusion et qu'il a considéré comme « le troisième isomère possible de la théobromine. » Ce composé, auquel il a donné le nom de *pseudo-théobromine*, serait, si on s'en rapporte à ses formules, la 3-7-diméthylxanthine ou *paraxanthine*, depuis longtemps connue.

Les quelques caractères signalés par cet auteur pour sa pseudo-théobromine ne permettent pas d'affirmer son identité avec la paraxanthine. Il ne paraît pas invraisemblable de supposer que le produit en question possède un radical méthylé en position 9.

La solution aqueuse de paraxanthine précipite par l'acide picrique. Avec le nitrate d'argent, elle donne un précipité gélatineux, insoluble dans l'ammoniaque et dans l'acide azotique étendu ; elle précipite aussi par l'acide phosphotungstique, l'acétate de cuivre, le sous-acétate de plomb ammoniacal, le chlorure mercurique en excès et le nitrate mercurique.

Ses sels sont difficilement cristallisables. Le chlorhydrate forme, avec le chlorure de platine, un chlorure double cristallisé en prismes orangés.

La paraxanthine, traitée par l'acide azotique et la soude, donne une faible coloration jaune. Elle donne la réaction de la murexide. Oxydée par le permanganate de potasse en solution acide, elle fournit de la méthylamine et de l'ammoniaque, avec formation intermédiaire de méthylurée dans le cas où l'on opère en solution faiblement acide (1).

Introduite dans l'organisme du chien, la paraxanthine s'y transforme en 1-méthylxanthine (2). Inversement, elle se forme chez ce même animal après injection de caféine (3), ainsi que dans l'organisme du lapin (4). Krüger et Salomon ont constaté que l'hétéroxanthine et la paraxanthine constituent la masse principale des bases alloxuriques de l'urine normale (5). Ce fait semble démontrer que les bases xanthiques proviennent beaucoup plus des caféiques introduits par l'alimentation que du dédoublement des nucléines.

Structure de la Paraxanthine. — La position des deux groupes en position 1 et 7 est démontrée par sa synthèse à partir de l'acide 1-7-diméthylurique, lequel est obtenu à son tour, en partant de la monométhylalloxane et de la monométhylurée.

(1) A. Jolles. Berichte, 33, p. 2119 (1900).
(2) M. Krüger et P. Schmidt. Berichte, 32, 2677 (1899).
(3) M. Krüger. Berichte, 32, 2818.
(4) M. Krüger. Berichte, 32, 3336.
(5) Zeits. Phys. Ch. 26, 350.

Théobromine = 3-7-Diméthyl 2-6-Dioxypurine

```
HAz — CO
 |     |
OC     C — AzCH³\
 |     ||         >CH
HAz — C ——— Az//
```

La théobromine a été découverte en 1842 par Woskresensky, dans les semences de cacao (1). On l'a trouvée aussi en petite quantité dans la noix de cola (2). Ce composé prend naissance dans l'organisme du chien après ingestion de caféine (3). On l'a préparée synthétiquement par une série de méthodes, dont certaines sont employées pour sa préparation industrielle et qui ont, en outre, eu pour effet d'établir sur des bases certaines la connaissance de sa structure.

Synthèses de la théobromine.

1° La théobromine se forme par l'action de l'iodure de méthyle sur la xanthine plombique sèche (4); on sait qu'en employant la xanthine argentique, Strecker, qui le premier avait tenté cette synthèse, n'avait obtenu qu'un isomère de la théobromine.

$$C^5H^2Az^4O^2Pb + 2ICH^3 = C^5H^2Az^4 \begin{cases} O\ (2) \\ O\ (6) \\ CH^3 (3) \\ CH^3 (7) \end{cases}$$

2° Une deuxième synthèse a été effectuée par E. Fischer (5), en partant de l'acide 3-7-diméthylurique. Ce composé, traité par un mélange de PCl^5 et $POCl^3$, donne la 3-7-diméthyl, 2-8-dioxy 6-chlo-

(1) Ann. d. Ch., 41, 125.

(2) Hoeckel et Schlagdenhauffen, C. R., t. 94, 802 (1882).

(3) M. Krüger, Berichte, t. 32, p. 2818.

(4) Ann. d. Ch., 215, 311.

(5) Berichte, 30, 1839 (1897).

ropurine. Ce corps, chauffé à 130° avec l'ammoniaque aqueuse en vase clos, se transforme en 3-7-diméthyl 2-8-dioxy 6-aminopurine. Celle-ci, chauffée à son tour avec $POCl^3$ à 170°, donne la 3-7-diméthyl 6 amino 2-oxy 8-chloropurine. Le composé chloré, réduit par HI, perd son atome d'halogène, et la 3-7-diméthyl 6 amino 2-oxypurine, qui a pris ainsi naissance, traitée par l'azotite de sodium en présence de l'acide sulfurique donne la 3-7-diméthyl 2 6-dioxypurine ou théobromine. Les principaux composés qui sont produits au cours de cette synthèse sont représentés par les formules ci-dessous :

```
HAz — CO                              Az = CCl
 |     |                               |    |
OC     C — AzCH³                      OC    C — AzCH³
 |     ||        >CO                   |    ||        >CO
CH³Az — C —— AzH                      CH³Az — C —— AzH
```

Ac. 3-7-diméthylurique — 3-7-diméthyl 2-8-dioxy. 6-chlorop.

```
Az = C.AzH²                           Az = CAzH²
 |    |                                |    |
OC    C — AzCH³                       OC    C — AzCH³
 |    ||        >CO                    |    ||        >CCl
CH³Az — C —— AzH                      CH³Az — C —— Az
```

3-7-diméthyl 2-8-dioxy. 6-aminop. — 3-7-dim. 2-oxy. 6-amino 8-chlorop.

```
Az = CAzH²                            HAz — CO
 |    |                                |     |
OC    C — AzCH³                       OC     C — AzCH³
 |    ||        >CH                    |     ||        >CH
CH³Az — C —— Az                       CH³Az — C —— Az
```

3-7-diméthyl 2-oxy. 6-aminop. — 3-7-diméthyl 2-6-dioxyp.

3° La troisième synthèse effectuée par E. Fischer et B. Ach (1) prend, comme matière première, l'acide 3-méthylurique. Ce corps, chauffé avec $POCl^3$ pendant cinq à six heures, donne la 3-méthyl 8-chloro 2-6-dioxypurine, qui, chauffée à 90° en vase clos avec l'iodure de méthyle, produit la 3-7-diméthyl 8 chloro 2-6-dioxypurine ou chlorothéobromine. Celle-ci, réduite par l'acide iodhydrique et l'iodure de phosphonium, perd son atome d'halogène et donne la théobromine.

(1) Berichte, 31, 1980 (1898).

4° La chlorothéobromine, qui donne naissance à la base dans la synthèse ci-dessus, peut encore être obtenue en faisant agir $POCl^3$ à 150° sur l'acide 3-7-diméthylurique, ce qui constitue une nouvelle méthode de synthèse de la théobromine (1).

5° Une dernière synthèse de la théobromine a été effectuée en 1900, par Traube, en partant de la 3-méthylxanthine. Ce composé, chauffé pendant trois heures avec l'iodure de méthyle en solution alcaline, à la température de 80°, donne la théobromine.

$$CH^3 - C^5H^2Az^4O^2H + ICH^3 = \begin{matrix}CH^3\\CH^3\end{matrix}>C^5H^2Az^4O^2 + IH$$

Préparation — Woskresensky retirait la théobromine des semences de cacao en les épuisant par l'eau bouillante : la solution aqueuse contient, outre l'alcaloïde, la matière colorante du cacao, de l'acide malique et des malates acides. On précipite ces corps par l'acétate de plomb, dont on enlève l'excès par l'hydrogène sulfuré. La solution aqueuse est évaporée à siccité, et le résidu repris par l'alcool bouillant qui, par refroidissement, laisse déposer la théobromine cristallisée.

Une méthode plus avantageuse (2), et la seule employée aujourd'hui, consiste à débarrasser le cacao de ses matières grasses puis à le soumettre à l'ébullition avec la moitié de son poids de chaux éteinte et de l'alcool à 80°. La théobromine cristallise par le refroidissement de la liqueur filtrée.

Propriétés. — La théobromine cristallise en prismes anhydres, se sublimant sans fondre vers 290°. Elle est très peu soluble dans l'eau (1:3282), à peu près insoluble dans l'alcool et dans l'éther ; elle se dissout facilement dans les acides et les bases, en donnant des sels et des dérivés métalliques qui seront étudiés plus loin.

Action des halogènes. — La théobromine se combine avec le brome pour donner la bromothéobromine $C^7H^7Az^4O^2Br$, fusible à 310°, volatile sans décomposition et qui possède le caractère acide de la théobromine elle-même.

(1) E. Fischer et B. Ach. Berichte. 31. 1980.

(2) E. Schmidt et H. Pressler, Liebig's Ann. 217, 287.

Chauffée au bain-marie avec le chlorure d'iode, la base donne la chlorothéobromine (1).

Par l'action du chlore en solution aqueuse, elle donne de l'acide monométhylparabanique (2).

Traitée par un mélange d'acide chlorhydrique et de chlorate de potasse, elle se décompose en monométhylalloxane (3) et monométhylurée (4). E. Fischer a constaté la formation préalable de monométhylalloxanthine (5).

Par le chlore en solution chloroformique, on obtient une substance facilement décomposable, riche en chlore, qui, par l'action de l'eau, se transforme en acide théobromurique $C^7H^8Az^4O^5$ (6). Cette substance a trois atomes d'oxygène de plus que la théobromine et se transforme par chauffage avec l'eau en acide carbonique, méthylurée et acide méthylparabanique. Comme produit de décomposition plus avancée on connaît l'*acide théurique* $C^5H^7Az^3O^4$, la *carbonyldiméthylurée* $(CH^3AzH - CO - AzH)^2 = CO$, le *méthylbiuret* $C^3H^7Az^3O^2$, et l'acide *méthylcianurique* $C^4H^5Az^3O^3 + H^2O$. Tous ces produits ont été découverts par E. Fischer.

Ces composés ne contenant pas le noyau purique $C^5Az^4H^4$, l'étude n'en sera pas développée ici.

Action des Oxydants. — L'action de l'acide chlorhydrique additionné de chlorate de potasse a été décrite plus haut. H. Clemm a reconnu la formation, en dehors de la monométhylalloxane et de la monométhylurée, d'un acide oxy 3 7-diméthylurique (7). Maly et Andreasch ont constaté la production d'un composé nouveau : l'*apothéobromine* fusible à 185°, peu soluble dans l'eau et perdant CO^2 par une ébullition prolongée.

(1) Berichte, 31, 1980 (1898).
(2) Maly et Andreasch ; Monatshefte f. Chim, 1882, 107.
(3) *Ibid.*
(4) Ann. der Chim. 215, 314.
(5) Berichte, 30, 3039.
(6) E. Fischer ; Berichte, 30, 2604.
(7) Berichte, 31, 1450.

Par l'action de l'acide chromique, la théobromine donne l'acide monométhylparabanique (1).

$$C^7H^8Az^4O^2 + 3O + 2H^2O = C^5H^6Az^2O^3 + 2CO^2 + AzH^2 - CH^3 + AzH^3$$

L'acide azotique donne, de même, de l'acide monométhylparanique (2).

Action des chlorures de phosphore. — L'action des composés chlorés du phosphore produit des résultats très différents, suivant les composés phosphorés qui entrent en réaction et suivant la température à laquelle on opère.

Chauffée à 140° avec $POCl^3$, la théobromine perd ses deux atomes d'oxygène, ainsi que le radical méthyle en position 3 et donne la 7-méthyl 2-6 dichloropurine (3), qui a servi de matière première pour une foule de synthèses importantes, et en particulier celles de la Paraxanthine, de l'Hétéroxanthine, etc.

A 160°, avec un mélange de $POCl^3$ et PCl^5, la chloruration est plus avancée ; elle produit la 7-méthyl 2-6-8-trichloropurine qui a servi à la synthèse de l'acide 7 méthylurique.

Il est à remarquer que, dans les deux cas, la théobromine perd le groupe méthyle en position 3.

Alcoylation de la théobromine. — L'introduction des radicaux alcooliques dans la molécule de la théobromine peut être effectuée, soit par voie sèche, soit par voie humide. Dans un cas comme dans l'autre, l'opération consiste à faire agir les radicaux alcooliques sur les dérivés métalliques de la théobromine. Le seul atome d'hydrogène remplaçable par les métaux étant l'atome en position 1, il est naturel de penser que c'est à cette place que se fixent les radicaux alcooliques. Il résulte de ce fait que cette alcoylation donnera naissance à la caféine si on introduit le radical CH^3, et à ses homologues avec les autres radicaux hydrocarbonés.

(1) Maly et Hintereeger ; Berichte. 14. 733.

(2) Schmidt et Pressler; Liebig's Ann. 217, 287.

(3) Berichte, 30, 2400.

La plus ancienne méthylation de la théobromine a été opérée par par Strecker (1), qui effectua par voie sèche sa transformation en caféine en chauffant en tube scellé la théobromine argentique avec l'iodure de méthyle.

Schmidt et Pressler (2) ont obtenu cette même transformation par voie humide en chauffant pendant quelque temps à 100° en tube scellé, un mélange en proportion moléculaire de théobromine de potasse alcoolique et d'iodure de méthyle.

Par des méthodes analogues on obtient :

L'éthylthéobromine $C^7H^7C^2H^5Az^4O^2$. Elle a été préparée par divers auteurs qui paraissent avoir obtenu des produits différents, suivant les dérivés métalliques qui ont servi de matière première. D'après Philips (3), c'est une base faible ; son chlorhydrate et l'azotate sont cristallisables ; elle fond au dessus de 270° et se sublime sans altération. Slooten (4) l'a obtenue par voie humide et lui assigne 136-137° comme point de fusion. Elle se combine aux chlorures d'or, de platine et de mercure, au cyanure de mercure et au nitrate d'argent (5) ; oxydée par le chlorate de potasse, elle donne par une décomposition analogue à celle de la théobromine, outre la monochloréthylthéobromine, de l'apoéthylthéobromine et de la méthyléthylalloxane (6). Ce fait tendrait à démontrer que le groupement C^2H^5 se trouve bien en position 1 comme le prévoit la théorie.

On a préparé aussi (7) : la *propylthéobromine* (F. 136°), l'*isopropyl*, la *butyl*, et l'*isobutylthéobromine* (P.F. 129-130°) ainsi que l'*amylthéobromine*.

Action des acides forts. — Tandis que la théobromine se dissout simplement à froid dans les acides faibles ou moyennement con-

(1) Répert. de ch. pure, 1861 p. 344
(2) Archiv. der Pharm. 21 674.
(3) Léon Philips. Berichte, 9 1253.
(4) Chem. centralbl. 1897, 24.
(5) H. Van der Hooten. Arch. der Ph. 235-469.
(6) H. Pommerehne. Arch. der Ph. 235-490.
(7) H. Brunner et H. Léons. Berichte, 30, 2584, et Slooten, *loc. cit.*

centrés en donnant des sels d'où on peut reprécipiter la base par addition d'ammoniaque ; elle subit, au contraire, par l'action des acides concentrés, une décomposition plus ou moins avancée. La connaissance des produits de cette décomposition a été d'une grande utilité pour l'établissement de sa formule de structure.

Chauffée à 240° avec de l'acide chlorhydrique concentré, elle donne de la méthylamine, de l'ammoniaque, de la sarcosine, de l'acide carbonique et de l'acide formique (1).

$$C^7H^8Az^4O^2 + 6H^2O = 2CO^2 + CO^2H^2 + 2AzH^3 + AzH^2CH^3 + C^3H^7AzO^2$$

Avec l'acide sulfurique concentré et le bioxyde de plomb, on observe un dégagement d'acide carbonique et formation de monométhylalloxane (2).

Réduction électrolytique. — La théobromine, réduite par un courant électrique en solution sulfurique à 50 °/₀ et à la température de 20°, échange un atome d'oxygène contre deux atomes d'hydrogène et donne la désoxythéobromine ou 3-7-diméthyl 2-oxy 1-6-dihydropurine (3).

Réactifs précipitants. — La théobromine en solution au 1/10.000e est décelée par le réactif de Bouchardat après addition d'acide sulfurique.

Elle précipite de ses solutions par l'acide silicotungstique. Il est nécessaire toutefois, pour que le réactif acquière toute sa sensibilité, d'opérer en présence d'un assez grand excès d'acide libre, 3 à 4 °/₀ d'HCl. Le silicotungstate obtenu est assez soluble et cristallin ; il est décomposé à froid par les alcalis même étendus (4).

Transformation dans l'organisme. — Introduite dans l'organisme animal et spécialement chez l'homme, le chien et le lapin, la théobromine subit une déméthylation plus ou moins avancée ; chez le chien elle donne naissance à la 3-méthylxanthine.

(1) Schmidt et Pressler. Liebig's. Ann., 217, 287.
(2) Glasson. Ann. d'Ch., 91, 335 (1847).
(3) J. Tafel. Berichte, 32, 3194 (1899).
(4) G. Bertrand. Bull. Soc. chim., 3e série, t. 21, p. 434.

Dérivés métalliques. — La théobromine n'est pas attaquée par les alcalis, mais elle se combine avec eux en donnant des dérivés métalliques ordinairement cristallisés. Certains de ces dérivés, tels que ceux de plomb et d'argent, servent à la préparation des dérivés alcooliques de la théobromine et, en particulier, à la synthèse de la caféine.

Sels de théobromine. — La théobromine se dissout à froid dans les acides minéraux plus ou moins concentrés. Ces solutions acides, abandonnées sur la chaux vive, laissent peu à peu déposer des sels bien cristallisés, mais peu stables, car ils sont décomposés par l'eau et par l'alcool, ainsi que par une température de 100°.

Structure de la théobromine. — La structure de la théobromine résulte des diverses réactions exposées plus haut. Ses modes de synthèse, ses produits de dédoublement et sa transformation en homologues de constitution connue concourent à démontrer qu'elle constitue bien la 3-7-diméthyl 2-6-dioxypurine.

Les principaux faits sont les suivants :

1° Elle prend naissance par l'action de deux molécules d'iodure de méthyle sur une molécule de xanthine plombique, ce qui démontre la présence de deux groupes méthyle dans sa molécule et fixe la position de ses deux atomes d'oxygène.

2° Par hydratation et oxydation simultanées elle donne naissance à la monométhylalloxane et la monométhylurée, ce qui prouve que

$$\begin{array}{lll} HAz - CO & & \\ \;| \quad\quad\; | & & \\ OC \quad C-AzCH^3 & \searrow & \\ \;| \quad\quad\; \| & & CH \quad + H^2O + O^2 = \\ CH^3Az - C \;—\; Az & \nearrow & \end{array}$$

$$\begin{array}{ll} HAz - CO & \\ \;| \quad\quad\; | & HAzCH^3 \searrow \\ OC \quad\; CO \; + & \qquad\qquad CO \\ \;| \quad\quad\; | & H^2Az \nearrow \\ CH^3Az - CO & \end{array}$$

l'un des deux radicaux CH^3 se trouve dans le noyau alloxanique et le second dans le noyau de l'urée.

3° Parmi les produits résultant de son hydrolyse au moyen des acides concentrés, on trouve la méthylamine et la sarcosine, d'où il résulte que les groupements méthyle sont soudés à l'azote.

4° Par simple méthylation elle se transforme en caféine, ce qui démontre qu'elle a la même structure que ce composé, lequel n'est autre chose que son homologue immédiatement supérieur.

Applications pharmaceutiques. — La théobromine possède des propriétés stimulantes et toniques qui en font un succédané important de la caféine. Mais c'est surtout un médicament cardiaque et un diurétique puissant.

On l'administre quelquefois en nature sous forme de cachets à cause de sa très faible solubilité. Pour parer à cet inconvénient, qui rend difficile son absorption par l'organisme, on l'associe à divers sels alcalins capables de favoriser sa dissolution.

Le mélange des deux salicylates de soude et de théobromine constitue le médicament désigné sous le nom de *diurétine*.

Les salicylates de lithine et de théobromine forment l'*uraphérine* qui serait plus soluble encore et par suite plus assimilable que la diurétine ; c'est un excellent cardiaque.

L'*agurine* est un sel double de théobromine iodée et d'acétate de sodium employé comme diurétique.

Le benzoate de soude et le benzoate de lithine associés aux mêmes sels de théobromine ont été proposés pour remplacer les salicylates correspondants. Ils paraissent être plus facilement supportés par l'organisme.

1-3-7-Triméthyl 2-6-Dioxypurine = Caféine

$$\begin{array}{ccccccc}
CH^3Az & - & CO & & & & \\
| & & | & & & & \\
OC & & C & - & AzCH^3 & \diagdown & \\
| & & \| & & & & >CO \\
CH^3Az & - & C & - & AzH & \diagup &
\end{array}$$

La caféine a été découverte dans les graines de café, par Runge, en 1820 (1). Elle a été retrouvée depuis par Oudry et Mulder dans

(1) Mater, Z. Phyt. t. 1, p. 146 (1821).

le Thé (1), par Théodor Martius dans le Guarana (2) par Stenhouse dans le Maté (3), par Attfield dans la noix de Cola (4), par Shimoyama dans la graine du Sterculia platanafolia (5), par MM. Hœckel et Schlagdenhauffen dans les gousses du Cacao (6), et enfin par Scharling dans les feuilles d'une nictagynée originaire du Brésil, la Neea theifera Œrsted (7).

La substance, considérée au début par chaque auteur comme autant de produits différents et désignée sous les noms de caféine, théine, guaranine, etc., fut identifiée par les analyses de Mulder (8), Carl Jobst (9), Berthemot et Dechastelus, etc. (10).

La caféine est retirée de ces divers végétaux par des méthodes qui seront résumées plus loin. Mais en outre, on en a effectué des synthèses nombreuses et intéressantes qui ont achevé d'éclairer sa constitution et ont permis de la considérer comme constituant la 1-3-7-triméthyl 2-6-dioxypurine.

Synthèses de la caféine

1° Strecker (11) effectua la première synthèse de la caféine en faisant agir l'iodure de méthyle sur la théobromine argentique en tube scellé.

$$(C^5HAz^4O^2)\begin{cases} CH^3 \\ CH^3 \\ Ag \end{cases} + ICH^3 = Ag.I + (C^5HAz^4O^2)\begin{cases} CH^3 \\ CH^3 \\ CH^3 \end{cases}$$

2° Schmidt et Pressler (12) effectuèrent, par voie humide, une syn-

(1) Nouv. Bibl. m. 1, 477 (1827).
(2) Ann. de Ch. et Ph., t. 36, p. 93.
(3) Ann. de Ch. et Ph., t. 45, p. 366, 46, 227.
(4) Theingehalt der Kola. Nuss., p. 632.
(5) Pharmakognosie der Pflanz, p. 647.
(6) Des Kolas Africains, p. 203.
(7) Botan. Zeitung, 1869, p. 217.
(8) Arch. der Pharm, 65, p. 77 (1838).
(9) Arch. der Pharm. 65, p. 86 (1838).
(10) Journ. de Ph., t. 27, p. 518.
(11) Zeits. f. Phys. et Ch., 18, 434.
(12) Ann. der Ch. 217, 294 (1883).

thèse analogue en faisant bouillir la théobromine avec la soude et l'iodure de méthyle en solution alcoolique étendue ;

3° E. Fischer (1) exécute la même synthèse en solution aqueuse en chauffant la xanthine avec trois parties d'une solution normale alcaline et trois parties d'iodure de méthyle ; le rendement est très faible

$$C^5H^4Az^4O^2 + 3\ NaOH + 3ICH^3 = 3NaI + C^5HAz^4O^2(CH^3)^3 + 3H^2O$$

4° L'opération donne de bien meilleurs résultats en opérant avec les xanthines halogénées, qui sont des acides plus forts. Ainsi, la xanthine chlorée ou bromée est aisément transformée en chloro ou bromocaféine, auxquelles on n'a plus qu'à enlever l'atome d'halogène ;

5° La caféine se forme encore à côté de la théophylline dans la méthylation de la 1-méthylxanthine (2) ;

6° Une synthèse importante a été exécutée par Fischer et Ach (3), en partant des éléments :

Par condensation de l'acide malonique avec la diméthylurée symétrique, on obtient l'acide diméthylbarbiturique

$$\begin{array}{lllll}
\begin{array}{l} \quad CH^3 \\ \quad | \\ \quad AzH \\ \ / \\ CO \\ \ \backslash \\ \quad AzH \\ \quad | \\ \quad CH^3 \end{array}
& + &
\begin{array}{l} \quad O \\ OHC \\ \quad | \\ \quad CH^2 \\ \quad | \\ OC \\ OH \end{array}
& = 2H^2O + &
\begin{array}{lcl} CH^3Az & - & CO \\ \ / & & | \\ OC & & CH^2 \\ \ \backslash & & | \\ CH^3Az & - & CO \end{array}
\end{array}$$

Ce composé, traité par l'acide azoteux, donne l'acide isonitroso-diméthylbarbiturique ou diméthylviolurique.

(1) Berichte, 30, 2237 et 31, 2563.

(2) Berichte, 33, 3665.

(3) Berichte, 28, 3135.

$$\begin{array}{lllll} CH^3.Az - CO & & & CH^3.Az - CO & \\ \diagup \qquad | & & & \diagup \qquad | & \\ CO \qquad CH^2 & + AzOOH = H^2O + & & OC \qquad C - AzOH & \\ \diagdown \qquad | & & & \diagdown \qquad | & \\ CH^3.Az - CO & & & CH^3.Az - CO & \end{array}$$

Celui-ci, réduit par l'hydrogène naissant, donne le diméthyluramile.

$$\begin{array}{lll} CH^3.Az - CO & & CH\ .Az - CO \\ \diagup \qquad | & & \diagup \qquad | \\ OC \qquad C & = AzOH + 2H^2 = 2H^2O + & OC \qquad CH - AzH^2 \\ \diagdown \qquad | & & \diagdown \qquad | \\ CH^3.Az - CO & & CH^3.Az - CO \end{array}$$

Ce corps, condensé avec l'acide isocyanique, donne l'acide 1-3 diméthyl pseudo-urique.

$$\begin{array}{lll} CH^3.Az - CO & & CH^3.Az - CO \\ \diagup \qquad | & & \diagup \qquad | \\ OC \qquad CH & - AzH^2 + OCAzH = & OC \qquad CH - AzH\diagdown \\ \diagdown \qquad | & & \diagdown \qquad | \qquad\qquad\quad >CO \\ CH^3.Az - CO & & CH^3.Az - CO \quad H^2Az\diagup \end{array}$$

lequel, déshydraté par fusion avec l'acide oxalique, donne l'acide 1-3 diméthylurique.

$$\begin{array}{lll} CH^3.Az - CO & & CH^3.Az - CO \\ \diagup \qquad | & & \diagup \qquad | \\ OC \qquad CH - AzH\diagdown & = H^2O + & OC \qquad C - AzH\diagdown \\ \diagdown \qquad | \qquad\qquad\qquad >CO & & \diagdown \qquad \| \qquad\qquad\quad >CO \\ CH^3.Az - CO \quad H^2Az\diagup & & CH^3.Az - C - AzH\diagup \end{array}$$

Ce corps, traité par un mélange de $PCl^5 + POCl^3$, échange son oxhydrile en position 8-9 contre un atome de chlore et donne la 8 chlorothéophylline. Celle-ci, méthylée, fixe un radical CH^3 en position 7 et donne ainsi la chlorocaféine, que l'on réduit ensuite par l'acide iodhydrique pour lui enlever son atome d'halogène.

On peut intervertir l'ordre de ces dernières opérations, c'est-à-dire réduire d'abord la chlorothéophylline et méthyler ensuite.

7° E. Fischer a effectué une autre synthèse en partant de l'acide

tétraméthylurique 1-3-7-9 (1). Ce composé, chauffé avec $POCl^3$ au bain d'huile à 160°, perd le groupement méthyle en position 9, ainsi que l'atome d'oxygène voisin. On obtient ainsi la 1-3-7-triméthyl 2-6-dioxy 8-chloropurine, qui n'est autre que la chlorocaféine.

Cette synthèse est remarquable en ce qu'elle réalisa pour la première fois le passage de l'acide urique à des composés naturels moins oxygénés, transformation qui avait été l'objet de nombreuses tentatives.

8° Une autre synthèse due à Fischer conduit à l'hydroxycaféine ou 1-3 7-triméthyl 2-6-8-trioxypurine : la diméthylalloxane, traitée dans des conditions convenables par le sulfite neutre de méthylamine, donne le 1-3-7 triméthyluramile.

Ce corps, traité par le cyanate de potasse, donne le sel de potassium de l'acide 1-3-7-triméthyl pseudo-urique.

$$\begin{array}{lll} CH^3.Az - CO & & CH^3 \\ \quad | \qquad\quad | & & / \\ \;\; OC \qquad CH & - & AzH \\ \quad | \qquad\quad | & & \\ CH^3.Az - CO & & \end{array} + OCAzH = \begin{array}{lll} CH^3.Az - CO & & CH^3 \\ \quad | \qquad\quad | & & / \\ \;\; OC \qquad CH & - & Az \diagdown \\ \quad | \qquad\quad | & & \quad\; > CO \\ CH^3.Az - CO & & H^2Az \diagup \end{array}$$

lequel, chauffé avec HCl, donne l'*hydroxycaféine* (2).

$$\begin{array}{lll} CH^3.Az - CO & & CH^3 \\ \quad | \qquad\quad | & & / \\ \;\; OC \qquad CH & - & Az \diagdown \\ \quad | \qquad\quad | & & \quad\; > CO \\ CH^3.Az \qquad CO & & AzH^2 \diagup \end{array} = H^2O + \begin{array}{lll} CH^3.Az - CO & & CH^3 \\ \quad | \qquad\quad | & & / \\ \;\; OC \qquad C & - & Az \diagdown \\ \quad | \qquad\quad \| & & \quad\; > CO \\ CH^3.Az - C & - & AzH \diagup \end{array}$$

L'hydroxycaféine soumise à l'action de $POCl^3$ échange son dernier atome d'hydrogène du noyau purique contre un atome de chlore et donne la chlorocaféine, que l'on n'a plus qu'à réduire.

9° En 1898, Fischer a exécuté une nouvelle synthèse (3) en partant de l'acide 3-méthylurique. Ce corps, chauffé avec $POCl^3$, donne la 3-méthyl 2-6-dioxypurine 8-chloropurine ou chloroxanthine qui, par

(1) Berichte, 30, 3010.
(2) Berichte, 30, 559.
(3) Berichte, 31, 1982.

méthylation en solution alcaline donne la 3-7-diméthyl 2-6-dioxy 8 chloropurine ou chlorothéobromine. La méthylation de celle-ci donne la chlorocaféine, que l'on réduit pour obtenir la caféine.

10° La dernière synthèse effectuée par E. Fischer prend comme matière première l'acide urique qui, par méthylation à basse température, donne l'hydroxycaféine.

Ces divers procédés ont été utilisés particulièrement en Allemagne pour la préparation industrielle de la caféine synthétique.

11° Récemment, W. Traube (1) a effectué une nouvelle synthèse de la caféine en partant de l'acide cyanacétique, que l'on transforme successivement en 1-3-diméthyl 4-amino 2-6-dioxypyrimidine et en 1 3-diméthyl 4-5-diamino 2 6-dioxypyrimidine, dont on fait ensuite le dérivé formique. (Voyez synthèse de la théophylline.) Ce dérivé formique, chauffé pendant plusieurs heures avec de l'iodure de méthyle et de l'éthylate de sodium, fixe un radical CH^3 en même temps qu'il perd une molécule d'eau et donne la caféine.

$$\begin{array}{lllll}
CH^3 - & Az - & CO & & \\
 & | & | & & \\
 & OC & C - & AzH - C\begin{smallmatrix}O\\H\end{smallmatrix} & + ICH^3 + C^2H^5ONa = \\
 & | & \| & & \\
CH^3 - & Az - & C - & AzH^2 &
\end{array}$$

$$INa + H^2O + C^2H^5OH \quad + \quad \begin{array}{llll}
CH^3 - & Az - & CO & \quad CH^3 \\
 & | & | & \;\,/ \\
 & OC & C - & Az\diagdown \\
 & | & \| & \qquad > CH \\
CH^3 - & Az - & C - & Az\diagup\!\!\diagup
\end{array}$$

Extraction de la caféine. — Le café contient de 0,8 à 1 °/₀ de caféine ; le thé en renferme de 2 à 4 °/₀ ; le guarana environ 5 °/₀. la noix de cola 2,348 °/₀ Les méthodes qui permettent d'extraire la caféine des végétaux qui la contiennent sont extrêmement nombreuses, et les détails pratiques à observer pour l'emploi de ces méthodes assez longs et minutieux. Nous nous contenterons d'en indiquer les principes :

1° La première consiste dans la précipitation d'une infusion de

(1) Berichte, 31, 3035 (1900).

café ou de thé par le sous-acétate de plomb et décomposition par H^2S ;

2° La deuxième repose sur la précipitation de la caféine à l'état de tannate au moyen d'une infusion de noix de galle, décomposition par l'eau de chaux du sel de caféine ainsi formé et épuisement par l'alcool ;

3° Une autre méthode est basée sur la lixiviation du café au moyen de l'alcool après addition de chaux ;

4° Vogel épuise le café par le benzène et, dans les produits d'évaporation du dissolvant, sépare l'huile de café de la caféine au moyen de l'eau, qui dissout celle-ci ;

5° Payen effectue cette séparation au moyen de l'éther et de l'alcool, qui dissolvent : le premier, l'huile ; le deuxième, la caféine, et forment deux couches que l'on sépare par décantation ;

6° On peut encore extraire la caféine par sublimation dans un appareil analogue à celui qui sert à purifier l'acide benzoïque ; la sublimation porte tantôt sur la drogue contenant la caféine, tantôt sur la caféine impure déjà extraite par l'un quelconque des procédés précédents ;

7° Le procédé Legrip et Petit (1) consiste à épuiser le thé ou le café par le chloroforme et à séparer par l'eau, en présence de noir animal, la caféine des matières huileuses qu'a entraînées le premier dissolvant.

Propriétés physiques et chimiques de la caféine

La caféine cristallise dans l'eau en longues aiguilles soyeuses contenant une molécule d'eau. Elle devient anhydre à 100°, fond à 228-229° (2) et bout à 384° (3). Elle est soluble à froid dans l'eau (1 : 72) et l'alcool (1 : 40), assez peu dans l'éther et la ligroïne. La caféine anhydre, obtenue par cristallisation dans l'éther ou l'alcool, est très soluble dans le chloroforme (1 : 12) ; hydratée, elle y est insoluble.

(1) Bull. Soc. Chim. 3e S. t. 27, p. 290.

(2) Commaille. Bull. Soc. Chim. 1876, p. 261.

(3) Peligot. Ann. de Ch. et de Ph. 3e S, 11, 438.

La caféine se dissout bien dans les liqueurs acides ou alcalines, ainsi que dans les dissolutions de certains sels alcalins, tels que les benzoates et les salicylates.

Action de la chaleur. — La caféine, quand elle est combinée avec un acide capable de lui fournir de l'hydrogène, dégage de la méthylamine sous l'action de la chaleur (1).

Action des halogènes. — Le chlore, agissant sur la caféine en solution aqueuse, donne la chlorocaféine $C^8H^9ClAz^4O^2$, qui résulte de la substitution d'un atome de Cl à un atome de H. (2). Le rendement est meilleur et presque théorique en opérant en solution chloroformique et faisant passer un courant de chlore sec (3). En même temps, il se produit une décomposition de la caféine avec formation de méthylamine et d'acide amalique ou tétraméthylalloxanthine. Une décomposition plus avancée donne de la diméthylalloxane et de la monométhylurée (4). Dans cette dernière réaction, le chlore agit comme oxydant :

$$C^8H^{10}Az^4O^2 + H^2O + O^2 = \begin{array}{ccc} CH^3.Az & - & CO \\ | & & | \\ CO & & CO \\ | & & | \\ CH^3.Az & - & CO \end{array} + \begin{array}{l} CH^3 \\ | \\ AzH \\ \quad\quad > CO \\ H^2Az \end{array}$$

Le brome, en solution chloroformique à froid, donne un produit d'addition $C^8H^{10}Az^4O^2Br^2$, qui constitue un précipité amorphe, orangé.

La caféine, chauffée en vase clos avec du brome et de l'eau, donne des produits variables, suivant les proportions employées :

Avec 2 atomes de brome pour une molécule de caféine, on obtient de la caféine monobromée et du bromhydrate de caféine.

Avec 3 atomes de brome, on obtient de la caféine monobromée, de l'acide amalique et de la cholestrophane.

(1) Payen. Personne. Bull. Soc. Chim. 1. S. 6, p. 354.
(2) Rochleder. Ann. de Ch. et Ph., 71, p. 1 (1849).
(3) Fischer et Reese. Liebig's. Ann. t. 21, 336.
(4) E. Fischer. Berichte, 14,367 et 1905 (1881).

Avec 4 atomes de brome, on a de la caféine monobromée, de la cholestrophane et de la méthylamine.

Avec 6 atomes de brome, il ne se forme pas de monobromocaféine. mais seulement de la méthylamine (1).

Si à une solution chlorhydrique de caféine on ajoute une solution concentrée de nitrite de sodium et quelques cristaux d'iodure de potassium, on observe la formation d'aiguilles jaunes de formule $C^8H^{10}Az^4O^2ICl,HCl$. Ce chlorhydrate de chloroiodure, chauffé à 100°, perd de l'iode et laisse un résidu de chlorocaféine.

Action des oxydants. — L'acide azotique agissant sur la caféine détermine la formation d'acide purpurique et de cholestrophane. Cette réaction, découverte par Stenhouse, permit pour la première fois de rapprocher la caféine de l'acide urique par la formation de purpurate d'ammoniaque au murexide (2).

La caféine, chauffée à 50° avec un mélange de chlorate de potasse et d'acide chlorhydrique, donne de la diméthylalloxane que l'on a isolée à l'état de combinaison avec l'hydrosulfite de potasse et de l'*apocaféine* $C^7H^7Az^3O^5$ (3).

L'*apocaféine* se présente en prismes incolores, fusibles à 145-147°, solubles dans l'eau bouillante, l'alcool et l'éther. En solution aqueuse, l'apocaféine se dédouble, par l'eau de baryte à froid, en carbonate de baryte, *hypocaféine* et *acide cafurique*

$$2C^7H^7Az^3O^5 + H^2O = 2CO^2 + \underset{\text{hypocaféine}}{C^6H^7Az^3O^3} + \underset{\text{ac. cafurique}}{C^6H^9Az^3O^4}$$

L'*hypocaféine* $C^6H^7Az^3O^3$ fond à 181°. Elle résiste aux acides et aux oxydants, mais elle est très facilement attaquée par les alcalis. Avec l'eau de baryte, elle se dédouble en acide carbonique et *cafoline*

$$C^6H^7Az^3O^3 + H^2O = CO^2 + C^5H^9Az^3O^2$$

Celle-ci, à son tour, se dédouble par l'acide chromique en ammoniaque et acide diméthylparabanique ; par l'acide iodhydri-

(1) Maly et Hintereeger. Monatsh. f. Ch. t. 3, p. 85.

(2) Ann. de Ch. Ph. 45, 371; 46, 227 (1843).

(3) Maly et Andreasch. Monatsh. f. Ch. t. 3, f. 92.

que, elle donne de la monométhylurée ; par l'acide chlorhydrique, de l'ammoniaque et de la monométhylamine, ce qui fixe sa constitution.

L'acide cafurique $C^6H^9Az^3O^4$ ne diffère de l'hypocaféine que par une molécule d'eau en plus; l'acide iodhydrique le transforme en *acide hydrocafurique* $C^6H^9Az^3O^3$.

L'acide chromique transforme la caféine en cholestrophane, ammoniaque et méthylamine (1).

$$C^8H^{10}Az^4O^2 + O^2 + 2H^2O = 2CO^2 + C^5H^6Az^2O^3 + AzH^3 + CH^3AzH^2$$

L'*ozone* donne naissance aux mêmes produits (2).

Action des acides. — Les acides sulfurique et chlorhydrique concentrés sont sans action sur la caféine à 200°. A 240°, l'acide chlorhydrique décompose la caféine en acide carbonique, ammoniaque, sarcosine et méthylamine (3).

Chauffée à 175° avec de l'acide iodhydrique concentré additionné de phosphore rouge, la caféine donne de la méthylamine, de l'ammoniaque, de l'acide cyanhydrique, de l'acide carbonique et du glycocolle.

Sans addition de phosphore, on obtient de l'acide carbonique, de l'oxyde de carbone, de l'ammoniaque, de la méthylamine et de la sarcosine (4).

Les acides nitrique et chromique se comportent, ainsi qu'on l'a vu, comme des oxydants.

Action des alcalis La caféine, chauffée avec de la chaux sodée, dégage de l'ammoniaque et laisse un mélange de carbonate de soude et de cyanure de sodium.

Par ébullition avec dix fois son poids d'hydrate de baryte, elle se transforme en caféidine et méthylamine.

La *caféidine* se forme par hydratation de la caféine (5) :

$$C^8H^{10}Az^4O^2 + H^2O = CO^2 + C^7H^{12}Az^4O$$

(1) Maly et Hintereeger. Berichte, 14. p. 723 et 893.

(2) Leipen. Monatsh. t. 10, p. 184.

(3) Schmidt. Berichte, 14 813. Ann. chim 317, f. 370 et 308.

(4) M. Vernecke. Arch. der Ph. t. 26, p. 233.

(5) Strecker; C. R., t. 52, pag. 1210.

Sa structure peut être représentée par la formule I et, suivant R. Andreasch, par la formule II :

```
     CH³.Az — H                                CH³
        |       H      /CH³                    H  >Az — CO      /CH³
I.      CO      |     /                   II.         |        /
        |       C — Az                                C  — Az
        |       ||      \                             ||       \
     CH³.Az  —— C — Az //CH                  H        ||        >CH
                                             CH³>Az — C  — Az //
```

La *caféidine* cristallise en aiguilles blanches fusibles vers 94°; elle se combine aux acides minéraux. Par l'action de l'eau de brome ou du chlore naissant, elle donne de la cholestrophane, de la méthylamine et de l'ammoniaque, ce qui établit la formule I. Par une décomposition plus avancée, elle donne les acides carbonique et formique, de la méthylamine et de la sarcosine (1).

Quand on abandonne à la température ordinaire un mélange de caféine et d'une lessive faible de potasse, la caféine se dissout et se transforme au bout de quinze jours en acide caféidine-carbonique $C^8H^{12}Az^4O^3$.

$$C^8H^{10}Az^4O^2 + H^2O = C^8H^{12}Az^4O^3$$

L'acide caféidine carbonique

```
CH .Az — CO²H
    |       H      /CH³
   OC       |     /
    |       C — Az
    |       ||      \
CH³.Az ——— C — Az //CH
```

se présente en belles aiguilles blanches, solubles dans l'eau, l'alcool, le chloroforme ; par ébullition avec l'eau, il se dédouble en CO^2 et caféidine, ce qui fixe sa constitution. Il donne des sels assez solubles et bien cristallisés.

Action de divers réactifs. — Le bromure d'éthylène et la phénylhydrazine sont sans action sur la caféine. L'iodure d'éthyle ne

(1) SCHLUTZEN ; Zeits. f. Ch, 1867, pag. 614.

réagit que très difficilement, même à 175-180° Avec l'iodure de méthyle, la caféine donne un *méthyliodure* de formule

$$C^8H^{10}Az^4O^2.CH^3I.$$

Ce composé se dédouble à 190° en ses éléments; traité par l'oxyde d'argent humide, il se transforme en *méthylhydrate* $C^8H^{10}Az^4O^2.CH^3OH$. Avec le chlorure d'argent il y a formation d'un *méthylchlorure*.

Réactifs colorants et précipitants. — La caféine donne un précipité rouge avec le réactif de Draggendorff en solution acide; elle réduit le chlorure d'or en solution alcaline à l'ébullition; avec le sulfomolybdate d'ammoniaque, elle donne une coloration bleue.

L'acide silicotungstique donne, avec la caféine, un précipité soluble à chaud et cristallisable de formule :

$$12\,TuO^3SiO^2.\ 2\,H^2O.\ 3C^8H^{10}Az^4O^2 + 6H^2O \quad (1)$$

Le réactif de Bouchardat, avec addition d'acide sulfurique à 1/3, décèle 1/20.000 de caféine (2).

La caféine est précipitée par addition d'une solution saturée de sulfate de magnésie. L'acide phosphomolybdique donne, avec ses solutions, un précipité jaune foncé, soluble à chaud dans l'acétate de soude.

Evaporée à siccité avec de l'eau chlorée ou bromée ou de l'acide azotique fumant, la caféine laisse un résidu jaunâtre devenant pourpre par l'ammoniaque.

Action d'un courant électrique. — En solution acidulée par l'acide sulfurique, la caféine est décomposée par un courant électrique en acide amalique, acide formique, ammoniaque et méthylamine.

$$2C^8H^{10}Az^4O^2 + 5H^2O + O = C^{12}H^{14}Az^4O^6 + 2AzH^3 + 2AzH^2CH^3 + 2CO^2$$

L'acide carbonique à son tour est transformé en acide formique.

Electrolysée par un courant de 15 ampères en solution dans

(1) Gabriel Bertrand ; Bull. Soc. Chim., 3e S., t. 21, pag. 434.

(2) Tanret ; Bull. Soc. Ch., 3e S., t. 11, pag. 3.

l'acide sulfurique à 50 °/₀, elle donne la désoxycaféine $C^8H^{12}Az^4O.H^2O$ qui est la 1-3-7-triméthyl 2-oxy 2-6-dihydropurine (voyez hydro-oxypurines).

Constitution de la caféine. — Les réactions ci-dessous, déjà exposées, montrent que la caféine constitue la 1-3-7-triméthyl 2-6-dioxypurine :

1° On l'obtient par méthylation de la xanthine, ce qui fixe la place de ses deux atomes d'oxygène en position 2-6.

2° Par oxydation avec l'acide azotique elle donne la chlolestrophane.

3° Avec le chlore elle donne l'acide amalique et de la méthylamine.

4° Avec certains oxydants elle donne de la diméthylalloxane et de la monométhylurée ; la formation de ce dernier composé fixe la place de son troisième radical CH^3.

5° La position de ce radical découle encore de la formation de sarcosine par décomposition complète au moyen d'alcalis.

Transformation dans l'organisme. — La caféine, introduite dans l'organisme animal, y subit une déméthylation plus ou moins avancée (1).

Après absorption de caféine par un chien, on a retrouvé dans son urine de la 3-méthylxanthine (2). M. Krüger a constaté également la formation dans des conditions analogues des trois diméthylxanthines : théobromine, théophylline et paraxanthine (3). Suivant Albanese, dans l'organisme du lapin il y a déméthylation complète et formation de xanthine et dans l'organisme de l'homme production d'une diméthylxanthine, qui est probablement la théophylline. D'après Krüger, au contraire, on trouverait dans l'urine de l'homme comme dans celle du lapin la 1-méthylxanthine, l'hétéroxanthine, et surtout la paraxanthine.

(1) Bondzinsky et Gottlieb, Berichte 28. 1113.

(2) M. Albanese Berichte 32. 2280 (1899).

(3) Gomberg. Journ. Am. Aun. Soc., t. 18, p. 347.

Sels de caféine. — La caféine se combine avec les acides minéraux ou organiques pour donner des sels bien définis et cristallisés. Toutefois la caféine se comporte comme une base peu énergique et ses sels peu stables sont généralement dissociés par l'eau avec une grande facilité.

Applications pharmaceutiques. — La caféine possède, vis-à-vis de l'organisme humain, des propriétés stimulantes, excitantes et diurétiques qui en font un médicament fréquemment employé. Ses propriétés excitantes l'ont fait en outre envisager comme un antidote possible de la morphine et de l'opium. Ses propriétés diurétiques sont liées à une action marquée sur le cœur. A dose élevée, elle produit l'insomnie, et à forte dose on obtient des phénomènes d'intoxication. La caféine est administrée aussi comme tonique ; on l'a longtemps considérée comme un aliment d'épargne.

La caféine s'administre surtout sous forme d'injections hypodermiques ; à cause de sa faible solubilité dans l'eau, on dissout la base à la faveur du benzoate de soude ou du salicylate de soude, suivant les deux formules inscrites au supplément du Codex.

On administre encore la caféine à l'intérieur sous forme de potions et de pilules.

Les sels de caféine sont peu employés ; leur peu de stabilité, en présence des excipients dissolvants, comme l'eau et l'alcool, devrait même en faire rejeter complètement l'emploi.

Homologues de la 6-8-Dioxypurine

On connaît des dérivés mono, di et triméthylés de la 6-8-dioxypurine ; ce sont :

La 7-méthyl 6-8-dioxypurine ;

La 9-méthyl 6-8-dioxypurine ;

La 1-9-diméthyl 6-8-dioxypurine ;

La 7-9-diméthyl 6-8-dioxypurine ;

La 1-7-9-triméthyl 6-8-dioxypurine.

7-Méthyl 6-8-Dioxypurine

```
HAz — CO
 |     |
HC     C — AzCH³\
 ||    ||        >CO
 Az —  C —— AzH /
```

S'obtient en partant de la 7-méthyl trichloropurine, que l'on traite par la potasse alcoolique à la température de 40°. On obtient ainsi la 7-méthyl 6-8-diéthoxy 2-chloropurine, qui, par l'acide iodhydrique concentré, perd son atome d'halogène et donne la 7-méthyl 6-8-dioxypurine (1).

Elle cristallise dans l'eau bouillante en lamelles qui fondent au-dessus de 400° en se décomposant, peu solubles dans l'eau et les dissolvants organiques, solubles dans les alcalis en formant des sels.

Par méthylation, on obtient la 1-7-9-triméthyl 6-8-dioxypurine, qui est un isomère de la caféine.

9 Méthyl 6-8-Dioxypurine

```
HAz — CO
 |     |
HC     C —— AzH  \
 ||    ||         >CO
 Az —  C — AzCH³ /
```

Cet isomère du composé précédent a été préparé par Fischer et Ach (2) en réduisant par l'acide iodhydrique la 9-méthyl 6-8-dioxy 2-chloropurine.

Prismes blancs, fusibles avec décomposition au-dessus de 390°, solubles dans l'eau chaude, l'alcool et les alcalis en formant des sels cristallisés. Ce corps est en même temps une base faible qui s'unit

(1) E. Fischer, Berichte, t. 30, p. 1846 (1897).

(2) Berichte 32. 253.

aux acides en donnant des sels facilement dissociables par l'eau. A froid et en présence de potasse diluée, il fixe une molécule d'iodure de méthyle et donne la 7-9-diméthyl 6-8-dioxypurine.

Avec un excès d'iodure de méthyle et en vase clos à 90°, il fixe deux molécules de réactif et donne la 1-7-9 triméthyl 6-8 dioxypurine.

1-9-Diméthyl 6-8-Dioxypurine

```
CH³Az — CO
   |     |
  HC     C —— AzH\
  ||     ||        >CO
  Az  —  C — AzCH³/
```

On obtient ce composé en partant de la 9-méthyl 6-8-dioxy 2-chloropurine, que l'on condense avec la formaldéhyde, en présence de potasse diluée. On traite ensuite par l'iodure de méthyle à 80° et on obtient ainsi la 1-9-diméthyl 6-8-dioxy 2-chloropurine qui, réduite par l'acide iodhydrique, donne la 1 9-diméthyl 6 8 dioxypurine (1).

Aiguilles ou paillettes blanches fusibles à 360-362°, solubles dans l'eau bouillante et les alcalis, avec lesquels elle est susceptible de former des dérivés métalliques.

7-9-Diméthyl, 6-8-Dioxypurine

```
HAz — CO
  |    |
 HC    C — AzCH³\
 ||    ||        >CO
 Az —  C — AzCH³/
```

Se forme par traitement de la 7-9-diméthyl 8-oxy 2-6-dichloropurine avec une solution alcoolique de potasse. On obtient ainsi la 7-9 diméthyl 8 oxy 6-éthoxy 2-chloropurine, que l'on n'a plus qu'à réduire par l'acide iodhydrique et l'iodure de phosphonium, ce qui enlève à la fois l'atome d'halogène et le groupement C^2H^5 (2).

(1) E. Fischer et B. Ach. Berichte 32. 258.

(2) E. Fischer. Berichte 16. 334.

Ce composé se différencie essentiellement de ses isomères et en particulier de la théobromine par sa forme cristalline et sa solubilité dans l'eau, qui est considérable. Il ne donne pas la réaction de la murexide.

Par méthylation il se transforme en 1-7-9-triméthyl 6-8-dioxypurine, ce qui fixe sa constitution (1).

1-7-9-Triméthyl 6-8-Dioxypurine

$$\begin{array}{ccccl} CH^3Az & — & CO & & \\ | & & | & & \\ HC & & C & — & AzCH^3 \diagdown \\ \| & & \| & & \quad\quad\quad\quad > CO \\ Az & — & C & — & AzCH^3 \diagup \end{array}$$

Elle se forme par méthylation de ses homologues inférieurs, comme la 6-8-dioxypurine (2), la 7-méthyl 6-8-dioxypurine et la 7-9-diméthyl 6-8-dioxypurine (3).

On l'obtient aussi par réduction de la 1-7-9-triméthyl 6-8-dioxy 2-chloropurine (4).

Cet isomère de la caféine cristallise dans l'eau en fines aiguilles fusibles à 236°, solubles dans l'alcool. Ce composé ne donne pas la réaction de la murexide.

Homologues de la 2-8-Dioxypurine

On n'a pas encore isolé la 2-8-dioxypurine, mais on a préparé quelques-uns de ses dérivés méthylés ; la 3-méthyl 2-8-dioxypurine, la 3-7-diméthyl 2-8-dioxypurine et la 3-7-9-triméthyl 2-8-dioxypurine.

Tous ces composés sont caractérisés par ce fait que, ne possédant pas leurs atomes d'oxygène en position 2 et 6, ils ne donnent pas la réaction de la murexide, qui paraît rester une propriété particulière de la xanthine et de ses dérivés.

(1) E. Fischer. Berichte 30. 1852.
(2) E. Fischer. Berichte, 30, 2219.
(3) Ibid. Berichte, 30, 1852.
(4) Berichte, 32, 255.

3-Méthyl 2-8-Dioxypurine

```
      Az = CH
       |    |
      OC    C — AzH\
       |    ||      >CO
   CH^3Az — C — AzH/
```

Ce composé a été préparé en 1899 par E. Fischer et F. Ach (1) en réduisant, par l'acide iodhydrique et l'iodure de phosphonium à la température du bain-marie, la 3-méthyl 2-8-dioxy 6-chloropurine, qui vient elle-même de l'acide ζ méthylurique de von Lœben.

Se présente sous forme de prismes tabulaires ou de paillettes contenant cinq molécules d'eau ; elle se décompose sans fondre, à haute température, et se dissout dans 35 à 40 parties d'eau, dans les acides dilués et les alcalis.

Par méthylation en solution aqueuse alcaline à 100°, on obtient la 3-7-9-triméthyl 2-8-dioxypurine.

3-7-Diméthyl 2-8-Dioxypurine

```
      Az = CH
       |    |
      OC    C — AzCH^3\
       |    ||         >CO
   CH^3Az — C  —  AzH /
```

Ce composé ne diffère de la théobromine que par la position de l'un de ses atomes d'oxygène. Elle a été appelée autrefois β dioxydiméthylpurine. E. Fischer l'a obtenue (2) en partant de l'acide δ diméthylurique qui, traité par un mélange de perchlorure de phosphore et d'oxychlorure de phosphore, donne la 2-chloro 6-8-dioxy 3-7-diméthylpurine.

Ce composé, réduit par l'acide iodhydrique et l'iodure de phosphonium à la température du bain-marie, donne la β dioxydiméthylpu-

(1) Berichte, 32, 2721.

(2) Berichte, 28, 2480.

rine, qui cristallise en aiguilles fusibles à 360° avec décomposition, solubles dans l'alcool, l'eau bouillante et les alcalis.

Par méthylation (1) elle donne la 3-7-9-triméthyl 2-8-dioxypurine.

3-7-9-Triméthyl 2-8-Dioxypurine

```
        Az = CH
        |     |
        CO    C — AzCH³
        |     ||        >CO
   CH³Az — C — AzCH³
```

Elle se forme, comme on l'a vu, par méthylation à fond des deux composés précédents.

Elle se présente en aiguilles fusibles à 254°, solubles dans l'eau et les dissolvants organiques bouillants. De même que les composés précédents, elle ne donne pas la réaction de la murexide. Elle se combine aux acides minéraux.

2-6-8-Trioxypurine = Acide urique

L'acide urique a été découvert par Scheele dans les calculs vésicaux (2) et presque à la même époque par Bergman (3) Il fut étudié surtout par Fourcroy (4), qui démontra sa nature acide, précédemment niée par Pearson (5). Ce dernier auteur démontra sa présence dans les concrétions arthritiques. Fourcroy et Vauquelin le découvrirent plus tard (6) dans les excréments des oiseaux, et William Prout (7) dans les excréments des serpents, dont il constitue à l'état de sel la presque totalité. Brugnatelli l'a rencontré à l'état de sel ammoniacal dans les matières excrémentielles du ver à soie. Garod

(1) Berichte, 30, 1846.

(2) Exam. chim. Calculi urinarii. Opuscula II. 73-79.

(3) Opuscula IV, 387.

(4) Ann. de Ch., 16, 113 (1793).

(5) Philosophical transactions of the Royal Society London. 1798, p. 15.

(6) Annales de chimie, 56. 258.

(7) Philosophical transactions, 1818, p. 420.

l'a retrouvé dans le sang après l'extirpation des reins, dans le sang des goutteux et dans celui des malades atteints de la maladie de Bright.

L'acide urique se trouve en proportion variable dans l'urine des carnivores et dans celle des herbivores (1). On l'a rencontré récemment dans l'urine des céphalopodes (2).

La constitution de l'acide urique a été établie par les recherches de William Henry, Brugnatelli, Prout et surtout Liebig et Wohler, qui montrèrent qu'il possède un atome d'oxygène de plus que la xanthine. Sa composition élémentaire avait été établie par J. Liebig et E. Mitscherlisch ; enfin, les diverses synthèses qui en ont été effectuées, jointes à la connaissance de ses produits de décomposition, montrent que l'acide urique constitue la 2-6-8-trioxypurine.

Synthèses de l'acide urique. — La première synthèse de l'acide urique fut effectuée par Horbaczewski (3) par fusion du glycocolle avec l'urée.

La deuxième synthèse, exécutée par le même auteur (4), consiste dans la fusion de l'urée avec l'amide trichlorolactique.

Dans une première phase, l'amide trichlorolactique, réagissant sur une molécule d'urée, donne un uréide dichloré :

$$\begin{array}{c} AzHH \\ | \\ CO \\ | \\ AzHH \end{array} + \begin{array}{c} COAzH^2 \\ | \\ CHOH \\ | \\ CCl^3 \end{array} = \begin{array}{lcl} & AzH - & CO \\ / & & | \\ CO & & CHOH \\ \backslash & & | \\ & AzH - & CCl^2 \end{array} + AzH^4Cl$$

Dans la deuxième phase, une deuxième molécule d'urée, réagissant sur l'uréide formé, donne le diuréide :

$$\begin{array}{lcl} & AzH - & CO \\ / & & | \\ CO & & CHOH \\ \backslash & & | \\ & AzH - & CCl^2 \end{array} + \begin{array}{c} AzH^2 \\ \backslash \\ CO \\ / \\ AzH^2 \end{array} = \begin{array}{lclc} & AzH - & CO & \\ / & & | & \\ CO & & CH - & AzH \diagdown \\ \backslash & & | & \\ & AzH - & CCl - & AzH \diagup \end{array} CO + HCl$$

(1) F. Mittelbach. Zeits. Phys. Ch., t. 12, p. 4632.

(2) O. von Furth Zeits. Phys. Ch., t. 31, p. 353 (1900).

(3) Monatshefte f. Chim., 1882, 796. et 1885, 356.

(4) Monatshefte f. Chim., 1887, p. 201.

Enfin, ce diuréide élimine une molécule d'acide chlorhydrique entre les atomes 4 et 5 et donne l'acide urique,

$$\begin{array}{lllll} & \mathrm{AzH - CO} & & & \mathrm{AzH - CO} \\ & \diagup \quad\quad \mid & & & \mid \quad\quad \mid \\ \mathrm{CO} & \quad\quad \mathrm{CH - AzH} \diagdown & & & \mathrm{CO} \quad \mathrm{C - AzH} \diagdown \\ & \diagdown \quad\quad \mid & \rangle \mathrm{CO = HCl} + & & \mid \quad\quad \Vert \quad\quad \rangle \mathrm{CO} \\ & \mathrm{AzH - CCl - AzH} \diagup & & & \mathrm{AzH - C - AzH} \diagup \end{array}$$

Ces méthodes avaient le mérite de réaliser pour la première fois la synthèse de cet important composé naturel, mais l'inconvénient d'exiger l'emploi de hautes températures, de donner par suite des réactions complexes et de n'apporter aucune lumière sur la constitution du composé.

D'autres synthèses analogues aux deux premières ont été effectuées en chauffant l'acide cyanacétique et l'urée (1), l'acide monochloracétique et l'urée, la méthylhydantoïne et l'acide cyanique (2).

Une troisième synthèse, plus féconde au point de vue de la connaissance de la constitution de l'acide urique, fut effectuée par Behrend et Rosen (3).

L'éther acétylacétique, agissant sur l'urée donne, le méthyluracile.

$$\begin{array}{llllllll} & \mathrm{AzHH} & & \mathrm{COOC^2H^5} & & & \mathrm{AzH - CO} & \\ & \diagup & & \mid & & & \diagup \quad\quad \mid & \\ \mathrm{CO} & & + & \mathrm{CH^2} & = & \mathrm{CO} & \quad\quad \mathrm{CH} & + \ \mathrm{C^2H^5OH + H^2O} \\ & \diagdown & & \mid & & & \diagdown \quad\quad \Vert & \\ & \mathrm{AzHH} & & \mathrm{CO - CH^3} & & & \mathrm{AzH - C - CH^3} & \end{array}$$

Ce composé, oxydé par l'acide azotique, donne l'acide nitro-uracile carbonique qui perd spontanément CO^2 et donne le nitro-uracile.

$$\begin{array}{llll} & \mathrm{AzH - CO} & & \mathrm{AzH - CO} \\ & \diagup \quad\quad \mid & & \diagup \quad\quad \mid \\ \mathrm{CO} & \quad\quad \mathrm{CH} & + \mathrm{AzO^3H + O} = \mathrm{CO} & \quad\quad \mathrm{C - AzO^2} \\ & \diagdown \quad\quad \Vert & & \diagdown \quad\quad \Vert \\ & \mathrm{AzH - C - CH^3} & & \mathrm{AzH - C - CO^2H} \end{array}$$

Par réduction de ce composé, on obtient à la fois l'amino-uracile et l'oxyuracile.

(1) FORMANEK. Berichte, 24, 3419.

(2) HORBARZEWSKI. Monatsh, 8, 584 (1888).

(3) Berichte t. 21, p. 999. Ann. d. Chem. 251. 235 (1888).

$$
\begin{array}{cccc}
 & \text{AzH} & - & \text{CO} \\
 & \diagup & & | \\
\text{CO} & & & \text{CAzO}^2 \\
 & \diagdown & & \| \\
 & \text{AzH} & - & \text{CH}
\end{array}
+ 3\text{H}^2 = \text{AzH}^3 + \text{H}^2\text{O} +
\begin{array}{cccc}
 & \text{AzH} & - & \text{CO} \\
 & \diagup & & | \\
\text{CO} & & & \text{COH} \\
 & \diagdown & & \| \\
 & \text{AzH} & - & \text{CH}
\end{array}
$$

L'oxyuracile ou acide isobarbiturique oxydé par l'eau de brome donne l'acide isodialurique.

$$
\begin{array}{cccc}
 & \text{AzH} & - & \text{CO} \\
 & \diagup & & | \\
\text{CO} & & & \text{COH} \\
 & \diagdown & & \| \\
 & \text{AzH} & - & \text{CH}
\end{array}
+ \text{O} =
\begin{array}{cccc}
 & \text{AzH} & - & \text{CO} \\
 & \diagup & & | \\
\text{CO} & & & \text{COH} \\
 & \diagdown & & \| \\
 & \text{AzH} & - & \text{COH}
\end{array}
$$

Ce dernier, condensé avec l'urée, donne l'acide urique.

$$
\begin{array}{cccc}
 & \text{AzH} & - & \text{CO} \\
 & \diagup & & | \\
\text{CO} & & & \text{COH} \\
 & \diagdown & & \| \\
 & \text{AzH} & - & \text{COH}
\end{array}
+
\begin{array}{c}
\text{HHAz}\diagdown \\
\text{HHAz}\diagup
\end{array}\text{CO} = 2\text{H}^2\text{O} +
\begin{array}{cccccc}
 & \text{AzH} & - & \text{CO} & & \\
 & \diagup & & | & & \\
\text{CO} & & & \text{C} - \text{AzH} & \diagdown & \\
 & & & & & \text{CO} \\
 & \diagdown & & \| & & \\
 & \text{AzH} & - & \text{C} - \text{AzH} & \diagup &
\end{array}
$$

Une quatrième synthèse a été effectuée par E. Fischer et F. Ach en 1896. Cette synthèse avait été déjà tentée plusieurs fois par divers auteurs tels que Liebig et Wohler, Baeyer et Schlieper, qui n'avaient pu obtenir que l'acide pseudo-urique, lequel diffère de l'acide urique par une molécule d'eau en plus. E. Fischer et F. Ach (1) ont réussi à déshydrater l'acide pseudo-urique par fusion avec l'acide oxalique anhydre ou mieux par ébullition avec l'acide chlorhydrique concentré et ont ainsi obtenu l'acide urique.

La matière première est l'acide barbiturique qui, sous l'influence de l'acide azoteux, donne l'acide violurique ou isonitrosobarbiturique.

$$
\begin{array}{cccc}
 & \text{AzH} & - & \text{CO} \\
 & \diagup & & | \\
\text{CO} & & & \text{CH}^2 \\
 & \diagdown & & | \\
 & \text{AzH} & - & \text{CO}
\end{array}
+ \text{AzOOH} = \text{H}^2\text{O} +
\begin{array}{cccc}
 & \text{AzH} & - & \text{CO} \\
 & \diagup & & | \\
\text{CO} & & & \text{C} = \text{AzOH} \\
 & \diagdown & & | \\
 & \text{AzH} & - & \text{CO}
\end{array}
$$

Celui-ci, réduit, donne l'uramile.

(1) Berichte 28. 473.



$$\begin{array}{lllllll} & \mathrm{AzH - CO} & & & & \mathrm{AzH - CO} & \\ \diagup & \quad\;\; | & & & \diagup & \quad\;\; | & \\ \mathrm{CO} & \quad\;\; \mathrm{C} & = \mathrm{AzOH} + 2\mathrm{H}^2 = \mathrm{H}^2\mathrm{O} = & \mathrm{CO} & & \quad\;\; \mathrm{CH} & - \mathrm{AzH}^2 \\ \diagdown & \quad\;\; | & & & \diagdown & \quad\;\; | & \\ & \mathrm{AzH - CO} & & & & \mathrm{AzH - CO} & \end{array}$$

L'uramile, condensé avec l'acide isocyanique, donne l'acide pseudo-urique.

$$\begin{array}{llllllll} & \mathrm{AzH - CO} & & & & \mathrm{AzH - CO} & & \\ \diagup & \quad\;\; | & & & \diagup & \quad\;\; | & & \\ \mathrm{CO} & \quad\;\; \mathrm{CH} & - \mathrm{AzH}^2 + \mathrm{OCAzH} = & \mathrm{CO} & & \quad\;\; \mathrm{CH} & - \mathrm{AzH} \diagdown & \\ & & & & & & & \rangle \mathrm{CO} \\ \diagdown & \quad\;\; | & & & \diagdown & \quad\;\; | & & \\ & \mathrm{AzH - CO} & & & & \mathrm{AzH - CO} & \mathrm{AzH}^2 \diagup & \end{array}$$

Celui-ci, déshydraté, donne l'acide urique (1).

5° La synthèse la plus récente a été exécutée par W. Traube (2), en partant de l'acide cyanacétique et de l'urée ; ces deux corps se combinent pour donner la cyanacétylurée.

$$\begin{array}{llll} \mathrm{C}^{\mathrm{O}}_{\mathrm{OH}} & & \mathrm{H^2Az} \diagdown & \\ | & + & & \rangle \mathrm{CO = CAz - CH^2 - CO - AzH - CO - AzH^2 + H^2O} \\ \mathrm{CH^2 - CAz} & & \mathrm{H^2Az} \diagup & \end{array}$$

Sous l'influence des alcalis, ce composé s'isomérise et donne la 4-amino 2-6-dioxypyrimidine.

$$\begin{array}{llll} & \mathrm{Az} & = & \mathrm{COH} \\ & | & & | \\ \mathrm{CAz - CH^2 - CO - AzH - CO - AzH^2 = HOC} & & & \mathrm{CH} \\ & \| & & \| \\ & \mathrm{Az} & - & \mathrm{C - AzH^2} \end{array}$$

Par l'action de l'acide azoteux, on obtient le dérivé nitrosé en position 5, lequel, réduit, donne la 4-5-diamino 2-6-dioxypyrimidine.

(1) Récemment (Berichte, 35-2564 ; 1902), E. Fischer et H. Tullner ont constaté que l'acide thiopseudo-urique, traité par l'acide chlorhydrique, perd de même H^2S et donne l'acide urique

$$C^5H^6Az^4O^3S = C^5H^4Az^4O^3 + H^2S$$

(2) Berichte, 33-3035 (1900).

$$
\begin{array}{lll}
\mathrm{Az} = \mathrm{COH} & & \mathrm{Az} = \mathrm{COH} \\
\mathrm{OHC} \quad \mathrm{CAzOH} + 2\mathrm{H}^2 & = \mathrm{H}^2\mathrm{O} + & \mathrm{OHC} \quad \mathrm{C} - \mathrm{AzH}^2 \\
\mathrm{Az} - \mathrm{C} - \mathrm{AzH}^2 & & \mathrm{Az} - \mathrm{C} - \mathrm{AzH}^2
\end{array}
$$

Dérivé nitrosé en position 5 — 4-5-diamino, 2-6-dioxypyrimidine

Ce composé, traité par le chloro-carbonate d'éthyle, donne l'uréthane correspondant.

$$
\begin{array}{lll}
\mathrm{Az{=}COH} & & \mathrm{Az{=}COH} \\
\mathrm{OHC} \quad \mathrm{C{-}AzH^2 + Cl{-}COOC^2H^5} & = & \mathrm{OHC} \quad \mathrm{C{-}AzH{-}COOC^2H^5 + HCl} \\
\mathrm{Az{-}C{-}AzH^2} & & \mathrm{Az{-}C{-}AzH^2}
\end{array}
$$

Le sel de sodium de ce composé, chauffé à 180-190°, perd une molécule d'alcool et donne l'urate de sodium.

$$
\begin{array}{lll}
\mathrm{Az = COH} & & \mathrm{HAz - CO} \\
\mathrm{OHC} \quad \mathrm{C - AzH - COOC^2H^5} & = \mathrm{C^2H^5OH} + & \mathrm{OC} \quad \mathrm{C - AzH} \diagdown \\
 & & \qquad\qquad\qquad\quad > \mathrm{CO} \\
\mathrm{Az - C - AzH^2} & & \mathrm{HAz - C - AzH} \diagup
\end{array}
$$

Extraction de l'acide urique. — La source principale de l'acide urique est dans les excréments des serpents. A l'origine, on le retirait surtout des calculs urinaires ; aujourd'hui, on l'extrait en partie du guano et des excréments des oiseaux.

Quelle qu'en soit l'origine, tous les procédés de préparation sont basés sur sa solubilité dans les alcalis et son insolubilité dans l'eau. On épuise les matières excrémentielles par la potasse ou un mélange de carbonate de potasse et de chaux éteinte, ou encore avec le borax, qui a l'avantage de dissoudre une moindre proportion de matières animales (1).

On filtre et on concentre la solution. On lave l'urate alcalin qui s'est déposé par le refroidissement ; on le délaie dans l'eau chaude et on le décompose par un acide minéral, l'acide sulfurique ou l'acide chlorhydrique.

(1) Landerer. Journ. de Ph. et Ch., 3e sér. t. 19, p. 439.

Dans quelques cas, on préfère épuiser le guano par l'acide chlorhydrique, qui dissout le carbonate et l'azotate d'ammonium, les phosphates de calcium et de magnésium, le phosphate ammoniaco-magnésien, le carbonate et l'azotate de calcium. Le résidu est constitué par de l'acide urique impur.

Quel que soit le mode de préparation employé, l'acide urique obtenu est toujours plus ou moins coloré par des matières animales. On le purifie par des dissolutions répétées dans la potasse, suivies d'autant de précipitations par l'acide chlorhydrique et accompagnées d'agitations avec du noir animal. Finalement, le produit doit se dissoudre dans la potasse sans se colorer.

Propriétés physiques. — L'acide urique cristallise de ses solutions aqueuses et acides en cristaux contenant deux molécules d'eau. Le produit devient rapidement anhydre à l'air sec.

Précipité rapidement de ses solutions alcalines, il se dépose sous forme de losanges ; il cristallise aussi sous forme de paillettes ou d'écailles. Pur, il est absolument incolore, dépourvu de saveur et d'odeur.

Il est presque insoluble dans l'eau froide (1 pour 39.480) (1) et peu soluble encore dans l'eau bouillante (1 pour 1.800), il est entièrement insoluble dans l'alcool et l'éther, il se dissout dans la glycérine et dans quelques solutions de sels alcalins : le borate, l'acétate, le phosphate de soude, surtout à chaud, ainsi que dans les solutions de sulfate de potasse et de chlorure de sodium (2). L'acide urique est aussi maintenu en solution par les acides nucléique et purique, qui empêchent sa précipitation par certains réactifs et en particulier par le sulfate d'ammoniaque.

La solution dans l'eau est acide au tournesol et à la phtaléine, alcaline au méthylorange (3).

Action de la chaleur. — Par distillation sèche, l'acide urique donne une grande quantité d'acide cyanurique $C^3H^3Az^3O^3$ (4) désigné

(1) W. His jun. et Th. Paul ; Zeits. Phys. Ch., 31, p. 1 et 64 (1900).

(2) Berzelius ; Rapport annuel, 1847, pag. 541.

(3) Berthelot ; C. R. 132, pag. 1377, (1901).

(4) Wöhler (Ann. de Ch. et de Phys., 43, 64 (1830).

d'abord par Scheele sous le nom d'acide pyro-urique ; on observe, en outre, la formation d'acide cyanhydrique (Fourcroy et Vauquelin), d'urée et de cyanure d'ammonium.

Action des halogènes. — Le chlore sec transforme l'acide urique en acides cyanurique et chlorhydrique. Mis en suspension dans l'eau, il est transformé en alloxane acide parabanique, acide oxalique et cyanate d'ammonium.

Le brome, par une action ménagée à basse température, donne de l'alloxane et de l'urée :

$$C^5H^4Az^4O^3 + O^2 + H^2O = C^4O^4Az^2H^7 + CO(AzH^2)^2$$

Le chlore à basse température se comporte de même. Si la température s'élève, il y a formation d'acide oxalique, de bromure d'ammonium et d'acide parabanique.

L'hypobromite de sodium oxyde vivement l'acide urique ; à froid, il dégage la moitié de l'azote et à chaud, la totalité (1).

L'iode se comporte comme le brome (2).

Action des acides minéraux. — L'acide chlorhydrique concentré est sans action sur l'acide urique.

L'acide sulfurique concentré et chaud produit un dégagement de CO^2 et de SO^2. L'acide sulfurique donne, dans certains cas, un sulfate d'acide urique fusible entre 60 et 70° et facilement dissociable par l'eau.

L'acide iodhydrique à 160-170° en tubes scellés, agit comme hydratant et produit du glycocolle, de l'acide carbonique et de l'ammoniaque (3) :

$$C^5H^4Az^4O^3 + 5H^2O = C^2H^5AzO^2 + 3CO^2 + 3\ AzH^3$$

Action de l'eau. — Quand on fait bouillir longuement l'acide urique avec de l'eau, il se transforme en acide dialurique et urée (4) :

$$C^5H^4Az^4O^3 + 2H^2O = C^4H^4Az^2O^4 + CO(AzH^2)^2$$

(1) Magnier de la Source ; Bull. Soc. Chim., 21, 291.

(2) Wurtz ; C. R., 77, pag. 1548.

(3) Strecker ; Bull, Soc. Chim. tom. 10, pag. 250.

(4) Magnier de la Source. C. R. 133, 186.

Action des alcalis. — Les alcalis étendus dissolvent l'acide urique et le transforment en sels correspondants.

A la température de 30 à 40° l'acide urique est rapidement décomposé par la potasse ou la soude caustiques avec formation d'acide uroxanique (1) qui se décompose à son tour par action prolongée des alcalis en acide allanturique, urée et acide carbonique :

$$C^5H^4Az^4O^3 + 2H^2O + O = C^5H^8Az^4O^6$$

$$C^5H^8Az^4O^6 = C^3H^4Az^4O^3 + CO(AzH^2)^2 + CO^2$$

L'acide urique, chauffé avec le sulfure ammonique en solution aqueuse à 155-160°, donne le thio-uramile (2).

```
AzH -- CS
|      |
CO     CH — AzH²
|      |
AzH — CO
```

thio-uramile

qui fournit avec l'anhydride acétique une combinaison éthénylique et avec le cyanate de potassium, l'acide β thio-pseudourique (3).

Action des oxydants. — L'acide urique, chauffé avec l'acide azotique concentré, se dissout en donnant un liquide incolore qui, évaporé à siccité en présence d'ammoniaque, laisse une substance colorée en rouge pourpre. La liqueur incolore contient de l'alloxane :

```
HAz — CO
 |     |
 CO    CO
 |     |
HAz — CO
```

alloxane

qui s'est formée en même temps que l'urée.

$$C^5H^4Az^4O^3 + O + H^2O = C^4H^2Az^2O^4 + CO(AzH^2)^2$$

(1) Staedeler. Ann. der Ch. u. B. 78, 286 et 80, 119.

(2) Fischer et Ach. Ann. Chem. 288, 157.

(3) Weidel et Niemlowicz. Monatth. f. Chem. 1895, 721.

et la substance rouge est du purpurate d'ammoniaque ou murexide, sel d'un acide inconnu à l'état de liberté, l'acide purpurique.

$$\begin{array}{ccccccccc}
HAz & - & CO & & AzH & & CO & - & AzH \\
| & & | & & \diagup\diagdown & & | & & | \\
CO & & C & & & & C & & CO,AzH^3 \\
| & & | & & & & | & & | \\
HAz & - & CO & & ____ & & CO & - & AzH
\end{array}$$

Murexide

Schlieper (1) a constaté que, dans l'oxydation par l'acide azotique, il se formait, en outre, deux acides particuliers : l'acide hydurilique, qui résulte de l'union de deux molécules d'acide barbiturique, et l'acide diliturique ou acide nitro-barbiturique.

$$\begin{array}{ccccccc}
HAz & - & CO & & CO & - & AzH \\
| & & | & & | & & | \\
CO & & CH & - & CH & & CO \\
| & & | & & | & & | \\
HAz & - & CO & & CO & - & AzH
\end{array}
\qquad\qquad
\begin{array}{ccccc}
HAz & - & CO & & \\
| & & | & & \\
CO & & CH & - & AzO^2 \\
| & & | & & \\
HAz & - & CO & &
\end{array}$$

Acide hydurilique — Acide diliturique

L'eau de chlore décompose l'acide urique en alloxane et urée. Par l'action du bioxyde de plomb et de l'acide sulfurique on obtient de l'allantoïne ou diuréide glyoxylique.

$$CO\left\langle\begin{array}{l} AzH - CH - AzH - CO - AzH^2 \\ \qquad\quad | \\ AzH - CO \end{array}\right.$$

Allantoïne

Ce corps se forme d'après la réaction suivante :

$$C^5H^4Az^4O^3 + O + H^2O = CO^2 + C^4H^6Az^4O^3 \text{ (2)}$$

Le ferrocyanure de potassium, en présence de potasse, donne également de l'allantoïne (3). L'ozone en solution alcaline produit de l'ammoniaque, de l'urée et de l'acide oxalique, mais pas d'allan-

(1) Ann. der Ch. et B. 55, 251 et 56, 1 (1845).
(2) Ad. Claus et Emde. Berichte 7, 225 (1874).
(3) Schlieper. Ann. de Ch. et Ph., 67, 214.

toïne. En solution neutre, on observe, au contraire, la formation d'allantoïne (1). Le permanganate de potasse, en liqueur alcaline, transforme l'acide urique en urée (2) et en ammoniaque (3). Le persulfate d'ammoniaque oxyde à froid l'acide urique en donnant de l'acide allanturique, de l'urée et du glycocolle. En présence d'un excès d'ammoniaque, l'oxydation est plus avancée ; on obtient de la guanine, de l'allanturate d'ammoniaque et de l'urée (4).

L'acide urique réduit la liqueur cupro-potassique et les solutions étendues de sulfate de cuivre.

Action des réducteurs. — Strecker avait cru reconnaître que l'amalgame de sodium enlève successivement à l'acide urique un, puis deux atomes d'oxygène, et donne ainsi la xanthine et l'hypoxanthine. E. Fischer a démontré l'inexactitude de ces résultats et découvert le seul procédé de réduction des oxypurines employé jusqu'à ce jour : l'action des chlorures de phosphore.

Action des chlorures de phosphore. — Les chlorures de phosphore n'agissent que difficilement sur l'acide urique libre à cause de sa faible solubilité dans l'eau. En outre, l'emploi du perchlorure de phosphore complique la réaction et donne lieu à la formation d'un corps, désigné par E. Fischer sous le nom d'*acide hydurine phosphorique* $C^4H^9Az^4PO^3$. Au contraire, si on traite l'urate de potassium par l'oxychlorure de phosphore à 160-170°, on obtient la 8-oxy 2-6-dichloropurine. Si on augmente la proportion du réactif et qu'on prolonge la durée de la réaction en maintenant la température à 160°, on obtient la 2-6-8-trichloropurine.

Méthylation de l'acide urique. — L'acide urique ou mieux son sel de plomb, chauffé à sec avec une molécule d'iodure de méthyle, donne l'acide 9-méthylurique. On obtient le même résultat par voie humide en chauffant l'urate de potasse avec l'iodure de méthyle en solution aqueuse. Cette dernière réaction donne en même temps

(1) Gorup-Besanez. Rép. de Ch. pure, 1863, 420.

(2) A. Jolles.

(3) W. Falta. Berichte. 34, 2674 (1901).

(4) L. Hugounenq. C. R. 132, (1901).

naissance à un isomère méthylé en position 3 et appelé par Fischer acide δ-méthylurique.

L'urate de plomb, chauffé avec deux molécules d'iodure de méthyle, donne l'acide 3-9-diméthylurique (1). La méthylation par voie humide donne également ce composé.

Par action de l'iodure de méthyle en solution alcaline à 0°, on obtient l'acide 1-3-7-triméthylurique ou hydroxycaféine (2) et de l'acide 1-3-7-9-tétraméthylurique (3).

Combinaisons diverses. — L'acide urique se combine à la formaldéhyde en donnant un composé $C^5H^4Az^4O^3 . 2\,CH^2O$ peu stable, facilement soluble dans l'eau. Ce corps est susceptible de donner des sels.

L'acide urique se combine également avec l'hexaméthylène tétramine appelée *urotropine* ou *formine.* Sa combinaison avec la tétraméthylène-diimine ou *pipérazine* est soluble dans moins de 50 parties d'eau; de là l'usage de ce produit comme éliminateur de l'acide urique. Il en est de même pour la combinaison de l'acide urique avec le produit désigné sous le nom de *lycétol* et qui est le tartrate d'un homologène de la pipérazine.

L'acide urique se combine enfin à la méthylglyoxalidine ou *lysidine* en donnant un urate qui est huit fois plus soluble dans l'eau que l'urate de pipérazine.

Urates — L'acide urique est un acide faible, dont les sels sont peu solubles ou insolubles dans l'eau. Il se comporte comme un acide bibasique. En présence du tournesol, une molécule d'acide est neutralisée par deux molécules de soude ; avec la phénolphtaléine, la neutralisation apparente se produit avec une molécule et demie d'alcali.

Il donne deux sortes de composés : les uns acides répondant à la formule $C^5H^2Az^4O^3.MH$; les autres neutres, de formule $C^5H^2Az^4O^3M^2$. Certains de ces sels se rencontrent normalement

(1) Hill et Mabery. Americ. Chem. Journ. 2, 305.
(2) E. Fischer. Berichte, 32, 465.
(3) E. Fischer. Chem. Centralblatt, 1897, II, 157.

dans l'urine de l'homme ou des animaux, ou y prennent naissance à la suite de certaines fermentations ; tels sont l'urate acide de sodium et l'urate acide d'ammonium.

Les sels neutres des métaux alcalins fixent l'acide carbonique de l'air et se transforment en sels acides, qui sont par suite la forme stable de ces composés. Les recherches de M. Matignon (1) ont montré que la chaleur de formation des urates monobasiques est du même ordre que celle des acides organiques monobasiques ($27^{cal}2$ pour l'urate acide de sodium), la deuxième molécule de base ne dégage qu'une quantité de chaleur moitié moindre. Aussi les urates bibasiques sont-ils facilement décomposés par l'eau.

Les urates des métaux alcalins sont cristallisés et anhydres. Le sel de lithium est beaucoup plus soluble que tous les autres composés métalliques, ce qui a conduit à employer les sels de lithine dans certains cas de diathèse urique.

Les urates des métaux alcalino-terreux sont cristallisés et contiennent un nombre variable de molécules d'eau : l'urate acide de calcium et celui de baryum 2 molécules ; l'urate acide de magnésium 6 molécules ; les deux urates de strontium 2 molécules.

Les sels des métaux lourds (argent, cuivre, plomb) sont obtenus par double décomposition avec les urates alcalins. Ils constituent des précipités amorphes, entièrement insolubles dans l'eau.

Réduction électrolytique de l'acide urique. — L'acide urique dissous dans l'acide sulfurique à 75 °/₀ et soumis à la réduction électrolytique à une température inférieure à 15°, remplace son oxygène en position 6 par deux atomes d'hydrogène et donne la 2-8 dioxy 1-6-dihydropurine ou purone (2).

$$\begin{array}{llll}
\text{HAz} - \text{CO} & & & \text{HAz} - \text{CH}^2 \\
\;\;| \qquad\;\; | & & & \;\;| \qquad\;\; | \\
\text{OC} \qquad \text{C} - \text{AzH}\diagdown & & & \text{OC} \qquad \text{C} - \text{AzH}\diagdown \\
\;\;| \qquad\;\; \| \qquad\qquad\quad \rangle\text{CO} & + 2\text{H}^2 = \text{H}^2\text{O} + & & \;\;| \qquad\;\; \| \qquad\qquad\quad \rangle\text{CO} \\
\text{HAz} - \text{C} - \text{AzH}\diagup & & & \text{HAz} - \text{C} - \text{AzH}\diagup
\end{array}$$

(1) C. R. 1890 t. 110, p. 1267.

(2) J. Tafel Berichte 34. 258 (1901)

En même temps il se forme un corps isomère du premier, l'*iso-purone*, qui n'est vraisemblablement qu'une forme tautomérique, c'est-à-dire possédant soit un oxhydrile en position 2 ou en position 8. soit deux oxhydriles dans les deux positions 2 et 8 ; ce corps aurait donc l'une des trois formules ci-dessous :

$$
\begin{array}{lll}
\mathrm{Az} & \!\!-\!\! & \mathrm{CH^2} \\
\| & & | \\
\mathrm{HOC} & & \mathrm{C - AzH}\diagdown \\
| & & \| \qquad\qquad\quad \mathrm{CO} \\
\mathrm{HAz} & \!\!-\!\! & \mathrm{C - AzH}\diagup
\end{array}
\qquad
\begin{array}{lll}
\mathrm{HAz} & \!\!-\!\! & \mathrm{CH^2} \\
| & & | \\
\mathrm{OC} & & \mathrm{C - AzH}\diagdown \\
| & & \| \qquad\qquad\quad \mathrm{COH} \\
\mathrm{HAz} & \!\!-\!\! & \mathrm{C \;-\; Az}\diagup\!\!\diagup
\end{array}
$$

$$
\begin{array}{lll}
\mathrm{Az} & \!\!-\!\! & \mathrm{CH^2} \\
\| & & | \\
\mathrm{OHC} & & \mathrm{C - AzH}\diagdown \\
| & & \| \qquad\qquad\quad \mathrm{COH} \\
\mathrm{HAz} & \!\!-\!\! & \mathrm{C \;-\; Az}\diagup\!\!\diagup
\end{array}
$$

On sépare ces composés par cristallisation fractionnée dans l'eau bouillante.

Enfin, on a isolé des produits de réduction de l'acide urique un troisième composé appelé *acide désoxypseudo-urique* ou *acide tétrahydro-urique*, répondant à la formule :

$$
\begin{array}{lll}
\mathrm{AzH} & \!\!-\!\! & \mathrm{CH^2} \\
| & & | \\
\mathrm{OC} & & \mathrm{CH - AzH}\diagdown \\
| & & | \qquad\qquad\qquad \mathrm{CO} \\
\mathrm{HAz} & \!\!-\!\! & \mathrm{CO} \quad \mathrm{H^2Az}\diagup
\end{array}
$$

(voyez hydro-oxypurines).

Constitution de l'acide urique. — La structure de l'acide urique est basée sur les faits suivants, précédemment exposés :

1° Dédoublement en acide dialurique et urée par hydratation

$$
\begin{array}{lll}
\mathrm{HAz} & \!\!-\!\! & \mathrm{CO} \\
| & & | \\
\mathrm{OC} & & \mathrm{C - AzH}\diagdown \\
| & & \| \qquad\qquad\quad \mathrm{CO} \\
\mathrm{HAz} & \!\!-\!\! & \mathrm{C - AzH}\diagup
\end{array}
+ 2\mathrm{H^2O} =
\begin{array}{lll}
\mathrm{AzH} & \!\!-\!\! & \mathrm{CO} \\
| & & | \\
\mathrm{OC} & & \mathrm{C}{<}^{\mathrm{H}}_{\mathrm{OH}} \\
| & & | \\
\mathrm{HAz} & \!\!-\!\! & \mathrm{CO}
\end{array}
+
\begin{array}{l}
\mathrm{H^2Az}\diagdown \\
\qquad\quad \mathrm{CO} \\
\mathrm{H^2Az}\diagup
\end{array}
$$

et dédoublement analogue en alloxane et urée par oxydation et hydratation simultanées ;

2° Décomposition en anhydride carbonique, ammoniaque et glycocolle ;

3° Synthèse par l'amide trichlorolactique et l'urée ;

4° Formation d'allantoïne par oxydation avec perte de CO^2.

$$\begin{array}{lllll} AzH & - & CO & & \\ | & & | & & \\ OC & & C & - & Az \diagdown \\ | & & \| & & \quad\; \rangle CO \\ HAz & - & C & - & AzH \diagup \end{array} \quad + O + H^2O = CO^2 +$$

$$\begin{array}{lllll} & & CO & - & AzH \diagdown \\ & & | & & \quad\; \rangle CO \\ H^2Az - CO - HAz & - & CH & - & AzH \diagup \end{array}$$

Ici c'est le groupe CO en position 6 qui est éliminé ;

5° Formation d'acide tétraméthylurique qui démontre la présence de 4 atomes d'hydrogène fixés sur les 4 atomes d'azote.

Origines de l'acide urique naturel. — Des recherches de Horbaczewski, Krüger et Schmidt (1), Kossel, etc., il résulte que l'acide urique se forme dans l'organisme aux dépens des nucléines, qui sont, elles-mêmes, riches en bases puriques : l'azote de l'hypoxanthine se retrouve à l'état d'acide urique dans la proportion de 63 °/₀ ; pour l'adénine on en retrouve 40 à 41 °/₀ ; pour la xanthine, 10 °/₀ seulement, et pour la guanine, moins encore.

Des expériences de Minkowsky, Kowalewsky et Salaskin (2) ont montré que l'acide urique se forme également dans le foie aux dépens des sels ammoniacaux à acides organiques, tels que le lactate d'ammoniaque ou de substances azotées plus complexes, comme l'arginine.

Enfin, d'après Wiener (3), la synthèse de l'acide urique s'effectuerait dans l'organisme entre l'urée et l'acide tartronique, avec formation intermédiaire d'acide dialurique ou tartronylurée qui, s'unissant à une seconde molécule d'urée, produirait l'acide urique.

(1) Zeits. phys. Ch. t. 34, p. 549 (1902).

(2) Zeits. phys. f. Chem. t. 33, p. 210-222.

(3) Beitr. chem. Phys. u. Pat., t. 2, p. 42 (1902).

ACIDES URIQUES ALCOYLÉS

Les quatre atomes d'hydrogène soudés à l'azote dans la molécule de l'acide urique possèdent la propriété d'être remplacés soit partiellement, soit en totalité par des radicaux alcooliques ou phénoliques et de donner ainsi des acides uriques mono, bi, tri, ou tétra substitués. Les premières recherches sur ce sujet furent faites par Drygin (1). On n'a guère étudié jusqu'à ce jour que les acides méthyluriques ; on connaît en outre un acide éthylurique et un acide phénylurique. Horbaczewski a enfin obtenu un acide monométhylurique qu'il n'a pas été encore possible d'identifier avec les composés précédents (2).

Acides uriques monosubstitués

Il existe six acides monométhyluriques; pour les quatre premiers le radical alcoolique occupe la position 1, 3, 7 ou 9 ; les suivants appelés acides δ et ζ méthyluriques ne peuvent pas être expliqués par la formule actuelle de l'acide urique. Fischer a émis l'hypothèse que leur formation devait tenir à une isomérie de structure qui est peut-être une tautomérie, mais toutefois, ces composés étant nettement différents de leurs quatre isomères, leur existence n'est pas douteuse.

Acide 1-Méthylurique

```
CH³Az — CO
 |      |
 OC     C — AzH\
 |      ||      >CO
 HAz —  C — AzH/
```

Il a été préparé par Fischer et Clemm (3) en partant de la monométhylalloxane, obtenue elle-même en partant de la théobromine,

(1) Jahresber. ub. die Fortschr. 1864 p. 629.
(2) Monatsh. f. Ch. t. 8 p. 629.
(3) Berichte 30. 3089.

que l'on a transformée par les moyens plusieurs fois exposés en 1-méthyluramile, puis en acide 1-méthylpseudo-urique et enfin par déshydratation en acide 1-méthylurique. On le purifie en le transformant en sel de magnésium ; ce composé est caractéristique et utilisé pour l'identification de l'acide qui se décompose sans fondre à 400°. Le sel de magnésium contient une molécule d'eau qu'il perd à 200°.

L'acide 1-méthylurique est peu soluble dans l'eau (1 p. 2050 p. d'eau bouillante). Traité par un mélange de chlorate de potasse et d'acide chlorhydrique, il donne la réaction de la murexide.

Par méthylation en solution aqueuse alcaline il donne l'acide 1-3-diméthylurique.

Sa synthèse démontre la présence du radical CH^3 dans le noyau alloxanique et l'ensemble de ses propriétés le distinguent de l'acide 3-méthylurique.

Enfin la formation de l'acide 1-7-diméthylurique que l'on obtient d'une façon analogue et dont la structure n'est pas douteuse fixe nettement sa constitution.

Acide 3-Méthylurique ou acide α-Méthylurique

```
   HAz — CO
    |     |
    CO    C — AzH\
    |     ||       >CO
CH³Az —   C — AzH/
```

Il a été découvert par Hill (1), en faisant agir l'iodure de méthyle sur l'urate acide de plomb. On l'obtient encore plus facilement en agitant une solution alcaline d'acide urique avec de l'iodure de méthyle vers 70°-80° (2). Il se forme aussi par chauffage de la 3-méthylchloroxanthine avec l'acide chlorhydrique à 125° (3).

L'acide 3-méthylurique a enfin été préparé par Traube au moyen

(1) Berichte. t. 9, p. 370.

(2) E. Fischer. Chem. Centralbl. 1897.

(3) E. Fischer. Berichte, 31, 1984 (1898).

d'un mélange d'acide cyanacétique et de méthylurée, sur lequel on fait agir l'oxychlorure de phosphore ; on obtient la cyanacéthylméthylurée $CH^3 - AzH - CO - AzH - CO - CH^2 - CAz$ qu'on transforme, en opérant comme pour le dérivé non méthylé, en 3-méthylxanthine et acide 3-méthylurique (1).

Il cristallise en petits prismes orthorhombiques, fusibles au-dessus de 360° en se décomposant. Il est soluble dans 250 parties d'eau bouillante, peu soluble dans l'eau froide, l'alcool bouillant et l'éther. Il a une réaction légèrement acide et se combine avec les alcalis pour donner des sels.

Chauffé avec HCl concentré à 170°, il se décompose en donnant de la méthylamine, de l'ammoniaque et du glycocolle.

Oxydé par le permanganate de potasse, il donne de la méthylallantoïne $(C^4H^5)CH^3Az^4O$. Par ébullition prolongée avec l'acide nitrique, il produit l'acide méthylparabanique $C^3H(CH^3)Az^2O^3$.

L'oxydation par $ClO^3K + HCl$ le transforme en mono-méthylalloxane et urée (Hill et Mabery). Ces diverses réactions démontrent que le radical CH^3 se trouve dans le noyau alloxanique. Il est susceptible d'être transformé en méthylchloroxanthine et chlorothéobromine, ce qui montre que ce radical se trouve en position 3.

Une méthylation plus avancée donne la chlorocaféine, et c'est là l'un des procédés de synthèse de la caféine.

Par méthylation directe il donne l'acide 3-9 diméthylurique (2) ainsi que l'acide 1-3-7-9-tétraméthylurique.

Acide 7-Méthylurique ou γ-Méthylurique

```
HAz — CO
 |     |
OC     C — AzCH³\
 |     ||         >CO
HAz — C ——  AzH /
```

(1) Berichte. 33, 303 (1900).

(2) E. Fischer. Berichte, 32, 268.

Préparé par E. Fischer, en faisant bouillir la 7-méthylchloropurine avec l'acide chlorhydrique (1). Il se forme encore par déshydratation de l'acide 7-méthylpseudo-urique. La présence du radical méthyle en position 7 rend très facile cette déshydratation, ainsi que l'a constaté Fischer pour divers composés puriques (2).

C'est le plus soluble des acides uriques monométhylés. Il se décompose sans fondre entre 370° et 380°. Chauffé à 170° avec un excès d'acide chlorhydrique fumant, il se dédouble en sarcosine, ammoniaque et acide carbonique

Par oxydation avec $ClO^3K + HCl$, il donne de l'alloxane et de la méthylurée, ce qui fixe la position de son radical CH^3 dans le noyau imidazol.

Son sel de plomb, chauffé avec de l'iodure de méthyle, donne l'acide 3-7 diméthylurique (3). L'acide est réfractaire à la réduction et ne donne pas la purone correspondante (4)

Acide 9-Méthylurique ou β-Méthylurique

```
HAz — CO
 |     |
OC     C —— AzH\
 |     ||        >CO
HAz — C — AzCH³/
```

Ce composé se forme avec divers autres produits par la méthylation de l'acide urique en agitant une solution alcaline de ce corps avec de l'iodure de méthyle, ainsi d'ailleurs que par voie sèche à l'aide du sel de plomb.

On l'obtient en traitant par l'acide chlorhydrique concentré, soit la 9-méthyltrichloropurine, soit la 9-méthyl 8-oxy 2-6-dichloropurine (5).

(1) Berichte, 28, 2492.

(2) Berichte, 32, 500.

(3) Berichte. 30, 564.

(4) J. Tafel ; Berichte, 34, 275.

(5) Berichte, 17, 332 et 1777.

Il se distingue de l'acide 3-méthylurique par sa plus faible solubilité dans l'eau et la plus grande stabilité de son sel ammoniacal. Par oxydation, il se décompose en alloxane et méthylurée, ce qui fixe la position de son radical CH^3 en dehors du noyau alloxanique.

Traité par le perchlorure de phosphore, il donne la 9-méthyl 8-oxy 2-6-dichloropurine. Avec un mélange de PCl^5 et $POCl^3$, ou mieux $POCl^3$ seul (1) et élévation plus considérable de la température, on a la 9-méthyltrichloropurine. Par ébullition avec l'acide chlorhydrique, il se décompose en acide carbonique, ammoniaque, méthylamine et glycocolle, ce qui le différencie de l'acide 7-méthylurique, qui dans les mêmes conditions fournit de la sarcosine.

Acide δ Méthylurique

On a désigné ainsi un acide urique monométhylé préparé par von Lœben (2), en condensant l'acide méthylisodialurique avec l'urée. L'acide méthylisodialurique s'obtient en oxydant l'acide méthylisobarbiturique par le brome.

$$\begin{array}{rcl}
\begin{array}{ccc} AzH & - & CO \\ | & & | \\ CO & & COH \\ | & & | \\ CH^3.Az & - & CH \end{array} & + Br^2 + 2\,H^2O = & \begin{array}{ccc} HAz & - & CO \\ | & & | \\ CO & & C(OH)^2 \\ | & & | \\ CH^3.Az & - & C{\scriptstyle\begin{array}{l} H \\ OH \end{array}} \end{array} + 2\,HBr
\end{array}$$

L'acide δ-méthylurique se présente en prismes microscopiques, contenant une molécule d'eau qu'il perd à 150°.

Oxydé par le bioxyde de plomb, il donne de la méthylallantoïne $C^5H^8Az^4O^3 + H^2O$, qui, d'après Fischer (3), serait identique avec la méthylallantoïne obtenue avec l'acide α-méthylurique de Hill.

Chauffé avec un excès d'oxychlorure de phosphore au-dessus de 130°, il donne la 3-méthylchloroxanthine. Ces deux réactions tendent à montrer que dans l'acide δ méthylurique le radical se trouve en

(1) Berichte, 31, 2568.

(2) Lieb. Ann. 298, 181 (1897).

(3) Berichte, 32. 2721 (1899).

position 3 comme dans l'acide α-méthylurique de Hill. Ces deux corps résulteraient d'une isomérie de nature peut-être stéréochimique et sur laquelle on n'est pas encore fixé.

Chauffé avec de l'iodure de méthyle en solution normale alcaline, il se transforme en acide tétraméthylurique.

Acide ξ hylurique

Ce composé a été préparé par Fischer et Ach (1), en chauffant une solution diluée d'urate de potassium avec de l'iodure de méthyle, en présence d'acide acétique à 50 % pendant 3 heures à 100°.

L'acide ξ-méthylurique se dissout dans 600 parties d'eau bouillante, il se carbonise sans fondre, réduit le nitrate d'argent ammoniacal et fournit la réaction de la murexide.

Oxydé par un mélange de $ClO^3K + HCl$, il donne de la méthylalloxane. Chauffé avec l'oxychlorure de phosphore, il donne la 3-méthyl 2-8-dioxy 6-chloropurine.

Oxydé par le permanganate de potasse ou le bioxyde de plomb, il donne une méthylallantoïne identique à celle obtenue avec les acides α et δ-méthyluriques. Ce composé serait donc un troisième isomère possédant son radical CH^3 en position 3. Comme l'acide δ-méthylurique il se transforme par méthylation en acide tétraméthylurique.

D'après les recherches de Rob. Behrend et Em. Dietrich (2) l'acide ξ-méthylurique semblerait avoir son méthyle en position 1. Mais ces résultats n'infirment nullement ceux de Fischer et ces auteurs attribuent ces différences apparentes à des transpositions moléculaires que la complexité du noyau purique rend assez vraisemblables.

Il est à remarquer, d'ailleurs, que les acides δ et ξ-méthyluriques peuvent être transformés l'un dans l'autre par divers réactifs et en particulier par l'acide chlorhydrique fumant.

Les deux acides δ et ξ-méthyluriques, réduits par un courant électrique en solution sulfurique à 70 %, donnent deux 3-méthyl-

(1) Berichte, 32, 2726.

(2) Lieb. Ann. Ch. t. 309 p. 260 (1899).

purones présentant les mêmes propriétés, mais différentes par leur solubilité dans l'eau froide, qui est un peu moindre pour la ξ-méthylpurone (1) que pour son isomère.

Acide 9-Ethylurique

```
HAz — CO
 |     |
OC     C ——— AzH\
 |     ||        >CO
HAz — C — AzC²H⁵/
```

Préparé par F. Armstrong (2) en condensant l'uramile avec l'isocyanate d'éthyle et déshydratant l'acide éthylpseudo-urique au moyen de l'acide chlorhydrique bouillant.

Fines aiguilles peu solubles dans l'eau, presque insolubles dans l'alcool et l'éther, solubles dans les alcalis en donnant des sels bien cristallisés.

Chauffé avec l'iodure d'éthyle et la potasse, il donne de l'acide diéthylurique. Avec un mélange de PCl^5 et $POCl^3$, il donne la 9-éthyl 8-oxy 2-6-dichloropurine.

Acide 9-Phénylurique

Il a été préparé par E. Fischer, en condensant en solution alcaline l'isocyanate de phényle avec l'uramile. L'acide phényl-pseudo-urique formé est déshydraté par la méthode ordinaire.

L'acide 9-phénylurique se présente en paillettes incolores, renfermant deux molécules d'eau qu'il perd à 130°. Il brunit sans fondre vers 320°.

Il se dissout peu dans l'eau chaude et dans l'alcool ; il est assez soluble dans les acides et les alcalis ; avec ceux-ci, il donne des sels.

L'acide réduit le nitrate d'argent et le permanganate de potasse ; il fournit la réaction de la murexide. Avec HCl concentré, il se

(1) J. Tafel. Berichte 34. 289 (1901).

(2) Berichte 33, p. 2308 (1900).

dédouble en glycocolle, aniline et ammoniaque. L'oxychlorure de phosphore le transforme en un mélange de 9-phényloxydichloropurine et de 9-phényltrichloropurine.

Par méthylation en solution alcaline, il donne l'acide 1-3-7-triméthyl 9-phénylurique.

Acides uriques bisubstitués

D'après la structure du noyau purique, on peut prévoir l'existence de six acides diméthyluriques : ce sont les acides 1-3, 1-7, 1-9, 3-7, 3-9, 7-9-diméthyluriques. Ces six composés ont été préparés :

Acide 1-3-Diméthylurique ou γ-Diméthylurique

```
CH³Az — CO
  |      |
  OC     C — AzH╲
  |      ||       ╲CO
  |      ||       ╱
CH³Az — C — AzH╱
```

Fischer et Ach ont préparé ce corps en déshydratant l'acide diméthyl pseudo-urique au moyen de l'acide oxalique (1). L'acide diméthylpseudo-urique s'obtient lui-même en chauffant un mélange d'alloxane et de sulfite neutre de diméthylamine. On obtient ainsi du méthylthionurate de méthylamine qui, traité par HCl gazeux, donne le diméthyluramile. Celui-ci condensé avec l'acide isocyanique, donne l'acide diméthylpseudo-urique.

Il se forme encore par méthylation de l'acide 1-méthylurique par voie humide, ainsi que par méthylation de l'acide ζ-méthylurique.

Il cristallise en prismes aciculaires, fondant vers 410°, en se décomposant (2). Il est presque insoluble dans l'eau froide, l'alcool, l'éther et le chloroforme, il se dissout dans les alcalis. Son sel de plomb, chauffé avec de l'iodure de méthyle et de l'éther à 120°, donne l'acide β-triméthylurique (1-3-9).

Le chlorure de phosphore transforme cet acide en chlorothéophylline (3), ce qui fixe sa constitution.

(1) Berichte, 28, 2475 et 30, 560.

(2) Berichte, 30, 3094.

(3) Berichte, 28, 3381.

Acide 1-7-Diméthylurique

E. Fischer et Hans Clemm (1) préparent ce composé en chauffant la méthylalloxane avec le sulfite de méthylamine ;, on a ainsi le méthylthionurate de méthylamine, que l'on transforme par l'acide chlorhydrique en diméthyluramile; par l'action de l'isocyanate de potasse, on transforme ce composé en acide diméthylpseudo-urique que l'on déshydrate ensuite.

Il cristallise dans l'eau bouillante en paillettes blanches fondant avec décomposition vers 390° ; il est soluble dans les alcalis.

Chauffé avec $POCl^3$ il se transforme en chloroparaxanthine, ce qui fixe sa constitution (2).

Acide 1-9-Diméthylurique

Il a été obtenu par E. Fischer et F. Ach en partant de la 9-méthyl 6 8-dioxy 2-chloropurine, laquelle, combinée avec l'aldéhyde formique, donne un dérivé oxyméthylénique, dont le sel de potassium, traité en solution aqueuse par l'iodure de méthyle, donne la 1-9 diméthyl 7-oxyméthyléno 6-8-dioxy 2-chloropurine (3). Par traitement avec HCl en vase clos, ce composé perd son radical oxyméthylénique ainsi que son halogène et donne l'acide 1-9-diméthylurique.

Ce composé cristallise dans l'eau en tablettes rectangulaires fondant vers 400° en se décomposant.

Il est soluble dans les alcalis et réduit à chaud le nitrate d'argent ammoniacal.

Acide 3 7-Diméthylurique ou δ-Diméthylurique

Ce corps a été préparé par E. Fischer en partant de la bromothéobromine, que l'on chauffe avec la potasse, ce qui remplace l'halo-

(1) Berichte, 30, 3089.
(2) Berichte, 31, 2622.
(3) Berichte, 32, 250.

gène par l'oxhydrile ; l'acide est ensuite mis en liberté de son sel de potassium par l'acide chlorhydrique (1).

On l'obtient encore synthétiquement par méthylation de l'acide 7-méthylurique (2).

L'acide 3-7-diméthylurique se décompose à haute température. Il est peu soluble dans l'eau et encore moins dans l'alcool ; les alcalis le dissolvent facilement. Son sel de plomb, chauffé avec l'iodure de méthyle, donne l'acide 3-7-9-triméthylurique.

L'action des chlorures de phosphore est des plus variables suivant les conditions de la réaction : chauffé avec un mélange de perchlorure et d'oxychlorure à 140-145°, il se transforme en 6-chloro 2-8-dioxy 3-7-diméthylpurine.

L'oxychlorure de phosphore employé seul le transforme en chlorothéobromine ou 8-chloro 2-6-dioxy 3-7-diméthylpurine, ce qui a été le point de départ d'une synthèse de cette base.

Sa structure résulte de ses relations avec la théobromine.

L'acide 3-7-diméthylurique ne se laisse pas réduire par un courant électrique.

Acide 3-9-Diméthylurique ou α-Diméthylurique

Ce composé fut le premier acide méthylurique connu.

Hill et Mabery le préparaient en chauffant l'urate neutre de plomb avec l'iodure de méthyle (3). Fischer l'a obtenu par méthylation de l'acide urique par voie humide à la température du bain-marie ainsi que par méthylation de l'acide 3-méthylurique (4).

Il possède quelques réactions importantes qui fixent sa constitution : par oxydation avec $ClO^3K + HCl$ il se transforme en monométhylalloxane et monométhylurée (5). Traité par HCl il se décompose en donnant du glycocolle (6), ce qui indique que le radical

(1) Berichte, 28, 2480.
(2) Berichte, 30, 564.
(3) *Loc. cit.*
(4) Berichte, 32, 268.
(5) Berichte, 17, 1776.
(6) Mabery et Hill, Berichte, 11, 1329.

méthyle du noyau imidazol se trouve en position 9 ; en position 7, il y aurait, en effet, formation de sarcosine. Par chauffage avec un mélange de $POCl^3$ et PCl^5 à 150°, il se transforme partiellement en 9-méthyl 8-oxy 2-6-dichloropurine.

Acide 7-9-Diméthylurique ou β-Diméthylurique

Il a été préparé par E. Fischer en traitant la diéthoxydiméthylpurine par l'acide sulfurique (1). On l'obtient plus facilement en traitant la 7-9-diméthyl 8-oxy 2-6-dichloropurine par l'acide chlorhydrique à 130°.

Par chauffage avec HCl à 170°, il se décompose en acide carbonique, ammoniaque, méthylamine et sarcosine, et renferme par conséquent un méthyle en position 7. La position du deuxième méthyle résulte de ce fait que, par l'acide nitrique ou l'eau chlorée, il se transforme en un acide appelé acide oxy β-diméthylurique, lequel, traité par l'eau de baryte bouillante, se décompose en acide mésoxalique et diméthylurée. Ce deuxième radical est donc soudé comme le premier dans le noyau glyoxalinique. L'acide ne donne que faiblement la réaction de la murexide (2), l'oxydation donnant l'acide ci-dessus et très peu d'alloxane.

L'acide 7-9-diméthylurique, chauffé avec un mélange de perchlorure et d'oxychlorure de phosphore, régénère l'oxychlorométhylpurine qui lui a donné naissance.

Par méthylation en partant de son sel de plomb, il donne l'acide 3-7-9-triméthylurique.

Acide ?-Diéthylurique

Ce composé a été obtenu par F. Armstrong (3), en faisant agir l'iodure d'éthyle et la potasse à 90-100° sur l'acide 9-éthylurique.

La constitution de ce corps n'est pas connue. Il cristallise en

(1) Berichte, 17, 328.
(2) Berichte, 32, 494.
(3) Berichte, 33, 2308 (1900).

aiguilles fusibles à 314° en se décomposant, peu solubles dans l'alcool et l'eau. Il se combine avec les alcalis ; son sel d'ammonium est en fines aiguilles peu solubles dans l'eau.

Acide 1-3-Diéthylurique

La synthèse complète de ce composé a été effectuée par Kurt Sembritzki (1), en partant de l'acide malonique et de la diéthylurée qui, chauffés au bain-marie, donnent la malonyldiéthylurée. Ce corps est transformé par l'acide azoteux en acide 1-3-diéthylviolurique, puis par réduction avec IH en 1-3-diéthyluramile.

Le cyanate de potasse donne ensuite l'acide diéthylpseudo-urique, lequel, déshydraté par la méthode de Fischer (HCl), donne l'acide 1-3-diéthylurique.

```
C²H⁵Az — CO              C²H⁵Az — CO
  |       |                 |       |
  OC      CH²               OC      CH.AzOH
  |       |                 |       |
C²H⁵Az — CO              C²H⁵Az — CO
```

Malonyldiéthylurée — Acide diéthylviolurique

```
C²H⁵Az — CO              C²H⁵Az — CO
  |       |                 |       |
  OC      CH.AzH²           OC      CH.AzH\
  |       |                 |       |      >CO
C²H⁵Az — CO              C²H⁵Az — CO AzH²/
```

Diéthyluramile — Acide diéthylpseudo-urique

L'acide 1-3-diéthylurique cristallise avec une molécule d'eau en prismes quadratiques solubles dans l'eau, l'alcool et les alcalis ; il se décompose au dessus de 300°.

Acides uriques trisubstitués

Acide 1 3-7-Triméthylurique = Hydroxycaféine

```
CH³Az — CO
  |      |
  OC     C — AzCH³\
  |      ||        >CO
CH³Az — C ——— AzH /
```

(1) Berichte, 30, 1814 (1897).

Ce composé a été désigné par E. Fischer sous le nom d'hydroxycaféine. Il a été obtenu en transformant la chloroou la bromocaféine en éthoxycaféine au moyen de la potasse alcoolique.

$$C^5Az^4ClO^2(CH^3)^3 + C^2H^5OH = C^5Az^4O^2(CH^3)^3OC^2H^5 + HCl$$

L'éthoxycaféine, traitée par l'acide chlorhydrique, dégage du chlorure d'éthyle et donne l'hydroxycaféine (1).

$$C^5Az^4O^2(CH^3)^3OC^2H^4 + HCl = C^2H^5Cl + C^5Az^4O^3(CH^3)^3H$$

On l'obtient encore en partant de l'acide 1-3-7-triméthyl-pseudo-urique, qui, comme tous les composés semblables méthylés en position 7, se déshydrate par la simple ébullition de sa solution aqueuse et donne l'acide 1-3-7-triméthylurique (2). Cet acide triméthyl-pseudo-urique est obtenu lui-même, par les méthodes ordinaires en partant de la diméthylalloxane.

Elle se forme enfin par méthylation directe de l'acide urique à 0° (3) et par celle de l'acide méthylurique (4).

Propriétés. — L'hydroxycaféine fond à 350° et distille sans décomposition. Elle n'est pas attaquée par les acides chlorhydrique et sulfurique concentrés. Les oxydants la décomposent complètement.

Par ébullition avec l'oxychlorure de phosphore ou avec un mélange de $POCl^3$ et PCl^5, elle se transforme facilement en 8-chlorocaféine.

Ce fait est remarquable ; dans la plupart des cas, en effet, ce sont les atomes d'oxygène en position 2 ou 6 qui sont remplacés par le chlore ; dans le cas présent ces atomes d'oxygène étant protégés par le radical méthyle voisin, c'est l'atome d'oxygène en position 8 ordinairement le plus résistant, qui est enlevé.

L'action des iodures alcooliques est des plus intéressantes. Le sel d'argent de l'acide triméthylurique chauffé avec l'iodure d'ethyle donne l'éthoxycaféine (5). Avec l'iodure de méthyle il donne dans

(1) Berichte, 14-637.
(2) Berichte, 30-567.
(3) Berichte, 32-465.
(4) Berichte, 32-2721.
(5) Ann. d. Ch. 215-271.

les mêmes conditions la méthoxycaféine et, en même temps, de l'acide tétraméthylurique. En opérant par voie humide, en solution aqueuse alcaline, on obtient avec un rendement bien meilleur, l'acide tétraméthylurique.

Sous l'action du brome, l'hydroxycaféine fixe deux atomes de ce métalloïde, ce qui démontre d'une façon indiscutable la présence d'une double liaison dans le noyau de la caféine et par suite dans les divers composés dérivés du noyau purique. Ce dérivé bromé possède en effet, deux atomes de brome en position 4 et 5, comme le démontre la structure de la diéthoxyhydroxycaféine qui en dérive.

L'acide 1-3 7-triméthylurique, réduit électrolytiquement en solution sulfurique, donne la 1-3-7-triméthyl 2-8-dioxy 1-6-dihydropurine ou 1-3-7-triméthylpurone (1).

Acide 1-3-9-Triméthylurique (β-Triméthylurique)

Ce composé se forme par l'action de l'iodure de méthyle sur le sel de plomb de l'acide 1-3-diméthylurique (2).

Sous l'action de l'acide chlorhydrique à 150°, il se dédouble en acide carbonique méthylamine et glycocolle ; il résulte de là que le troisième méthyle se trouve en position 9

Il se distingue, en outre, de ses deux isomères 1 3 7 et 1-7 9 par sa propriété de réduire à l'ébullition le nitrate d'argent ammoniacal.

Par méthylation à l'aide de son sel de plomb, il donne l'acide 1-3-7-9-tétraméthylurique.

Acide 1-7-9-Triméthylurique

Il a été obtenu par Fischer et Ach à partir de la 9-méthyl 6-8-dioxy 2-chloropurine, qui, par méthylation avec un excès de CH^3I, donne la 1-7-9-triméthyl 6-8-dioxy 2-chloropurine. Ce corps, chauffé avec l'acide chlorhydrique, donne l'acide 1-7-9-triméthylurique (3)

(1) J. Tafel. Berichte, 34-279 (1901).

(2) Berichte, 28-2478.

(3) Berichte, 32-256.

Il cristallise en aiguilles brillantes, solubles dans l'eau et l'alcool à chaud, dans les acides et les alcalis.

Acide 3-7-9-Triméthylurique

Préparé par E. Fischer, en chauffant le sel de plomb de l'acide 7-9-diméthylurique avec l'iodure de méthyle (1) ; de même, il se forme par méthylation, de l'acide 3-7-diméthylurique (2).

Ce produit n'a pas un point de fusion constant ; il se décompose entre 370 et 380°. Son sel d'argent chauffé avec l'iodure de méthyle donne l'acide tétraméthylurique. Par ébullition avec $POCl^3$ à 145-150°, il perd un groupe CH^3 ainsi que deux atomes d'oxygène et donne la 7-9-diméthyl 8-oxy 2-6-dichloropurine.

Acides uriques tétrasubstitués

Acide 1-3-7-9-Tétraméthylurique

```
CH³Az — CO
 |      |
 OC     C — AzCH³\
 |      ||        >CO
CH³Az — C — AzCH³/
```

L'acide tétraméthylurique a été préparé par E. Fischer en faisant agir l'iodure de méthyle sur le sel d'argent de l'acide 3-7-9-triméthylurique (3). Cet auteur l'a obtenu ensuite par méthylation, en solution aqueuse alcaline, de l'acide urique (4), de l'acide 3-méthylurique, de l'acide 1-3-9-triméthylurique (5), de l'acide 1-3-7-triméthylurique (6) et de l'acide 3-7-9-triméthylurique ; il est

(1) Berichte, 17, 1782.
(2) Berichte, 28, 2484.
(3) Berichte, 17; 1784.
(4) Chim. Central., 1897, 157.
(5) Berichte, 28, 2479.
(6) Berichte, 30, 569.

vraisemblable qu'on l'obtiendrait par méthylation complète de tous les acides méthyluriques.

L'acide tétraméthylurique se forme (1) encore par isomération de la méthoxycaféine :

$$\begin{array}{llll} CH^3.Az - & CO & & \\ \quad | & \;| & & \\ \;OC & \;C - Az.CH^3 & \diagdown & \\ \quad | & \;\| & & >COCH^3 \\ CH^3.Az - & C \text{———} & Az \diagup & \end{array} \quad = \quad \begin{array}{llll} CH^3.Az - & CO & & \\ \quad | & \;| & & \\ \;OC & \;C - Az.CH^3 & \diagdown & \\ \quad | & \;\| & & >CO \\ CH^3.Az - & C - Az.CH^3 & \diagup & \end{array}$$

Il suffit de chauffer le produit à 200° pendant trois heures en tube scellé ; il y a formation d'un peu de méthylamine, mais la masse principale est constituée par de l'acide tétraméthylurique.

Il constitue de fines aiguilles blanches, fusibles à 228°. Il est assez soluble dans l'eau, ce que Fischer attribue à l'accumulation des radicaux CH^3. C'est un composé neutre.

Les alcalis le décomposent lentement à froid, rapidement à chaud, avec formation de méthylamine, sans production d'ammoniaque. L'acide chlorhydrique produit la même décomposition. On peut conclure de là que l'acide urique possède 4 atomes d'hydrogène remplaçables par des radicaux alcooliques, et que ces atomes d'hydrogène sont soudés à l'azote.

Par une réaction analogue à la formation de caféidine en partant de la caféine, la potasse provoque en outre la formation d'une base particulière, la *tétraméthyluréidine* $C^8H^{14}R^4O^2$ (2).

Le chlore en solution aqueuse la transforme en allocaféine.

$$C^9H^{12}Az^4O^3 + O + H^2O = C^8H^9Az^3O^5 + CH^3AzH^2$$

L'allocaféine se décompose par ébullition avec l'eau en CO^2 et en acide allocafurique. Elle paraît résulter de la combinaison de l'acide mésoxalique avec la méthylamine et la diméthylurée.

En solution chloroformique on obtient un autre produit d'oxydation (3) que E. Fischer a désigné sous le nom d'acide oxytétraméthylurique $C^9H^{12}Az^4O^4$ et qui paraît avoir la formule de constitution :

(1) W. Wislicenus et H. Korber ; Berichte, 35, 1991 (1902).

(2) Berichte, 30, 3013.

(3) Berichte, 30, 3009.

```
CH³.Az — CO          CH³
 |        |          /
 CO   O/C ——————— Az
 |     \ |          \
                     >CO
CH³.Az — C — AzCH³ /
```

L'oxychlorure de phosphore à 160° le transforme partiellement en chlorocaféine avec perte d'un radical méthyle (1).

Par oxydation avec l'acide azotique il ne donne qu'une petite quantité d'alloxane et par suite ne produit que faiblement la réaction de la murexide.

Par réduction électrolytique en solution sulfurique il donne la 1-3-7-9-tétraméthylpurone (2).

Acide 1-3-7-Triméthyl 9-Phénylurique

Préparé par E. Fischer par méthylation de l'acide 9-phénylurique en solution alcaline à 85° en vase clos (3). Ce composé fond à 295-296° et distille presque sans décomposition. De même que l'acide tétraméthylurique il est soluble dans l'eau et dans la plupart des dissolvants usuels ainsi que dans les acides minéraux. Les alcalis le décomposent complètement.

Acide 1-3 7-Triméthyl 9-Ethylurique (4)

Ce produit s'obtient par isomérisation de l'éthoxycaféine. La réaction est analogue à la formation d'acide 1-3-7-9 tétraméthylurique par isomération de la méthoxycaféine. On chauffe le produit à 240° pendant quatre heures et on fait recristalliser dans l'alcool. Le corps fond à 197-198°. Il n'a pas été étudié.

A côté des composés ci-dessus, il faut placer quelques-uns de leurs isomères ou de leurs homologues qui sont, comme eux, des

(1) Berichte, 30, 3010.
(2) J. Tafel, Berichte, 34, 279 (1901).
(3) Berichte, 33, 1707 (1900).
(4) W. Wislicenus et H. Kosber, Berichte, 35, 1991 (1902).

trioxypurines, mais qui ont un ou deux radicaux alcooliques soudés à un nombre égal d'atomes d'oxygène et formant par conséquent des radicaux oxyméthyle ou oxéthyle. Ces composés correspondent à des formes tautomériques de la trioxypurine ; elles dérivent de composés dans lesquels les atomes d'oxygène sont contenus dans la molécule à l'état d'oxhydrile. Ainsi, si l'on considère les deux formes isomériques ci-dessous de l'acide urique :

$$\text{I.}\quad \begin{array}{lll} \text{HAz} - \text{CO} & & \\ \;\;| \qquad\;\; | & & \\ \;\text{OC} \qquad \text{C} - \text{AzH} & \diagdown & \\ \;\;| \qquad\;\; \| & & \text{CO} \\ \text{HAz} - \text{C} - \text{AzH} & \diagup & \end{array} \qquad\qquad \text{II.}\quad \begin{array}{lll} \text{HAz} - \text{CO} & & \\ \;\;| \qquad\;\; | & & \\ \;\text{OC} \qquad \text{C} - \text{AzH} & \diagdown & \\ \;\;| \qquad\;\; \| & & \text{COH} \\ \text{HAz} - \text{C} - \text{Az} & /\!\!/ & \end{array}$$

tandis que le dérivé résultant de la substitution de quatre radicaux CH^3 aux atomes d'hydrogène dans la formule I sera l'acide 1-3-7-9-tétraméthylurique déjà étudié, le composé isomère obtenu par la même substitution dans la formule II sera la 1-3-7-triméthyl 2-6-dioxy 8-méthoxypurine.

1-3-7-Triméthyl 2-6-Dioxy 8-Méthoxypurine (Méthoxycaféine)

$$\begin{array}{lll} \text{CH}^3\text{Az} - \text{CO} & & \\ \qquad\;\; | \qquad\; | & & \\ \qquad \text{CO} \quad \text{C} - \text{AzCH}^3 & \diagdown & \\ \qquad\;\; | \qquad\; \| & & \text{COCH}^3 \\ \text{CH}^3\text{Az} - \text{C} \text{———} \text{Az} & /\!\!/ & \end{array}$$

Ce composé répond à la formule développée ci-dessus. C'est donc un isomère de l'acide tétraméthylurique. Il se forme par ébullition du sel d'argent de l'acide 1-3-7-triméthylurique avec l'iodure de méthyle. Il y a en même temps formation de son isomère, l'acide tétraméthylurique (1).

On l'obtient encore par l'action d'une lessive de soude sur la chloro ou la bromocaféine en solution dans l'alcool méthylique (2).

(1) Berichte, 30, 569.

(2) Berichte, 17, 1785.

Chauffé avec HCl, en solution aqueuse, il se transforme facilement en hydroxycaféine, ce qui la distingue de son isomère, l'acide tétraméthylurique, qui présente une grande stabilité à l'égard de ce réactif. La méthoxycaféine, chauffée à 200° en tube scellé, s'isomérise et donne l'acide tétraméthylurique (1)

1-3-7-Triméthyl 2-6-Dioxy 8-Ethoxypurine = Ethoxycaféine

S'obtient par le même procédé que la méthoxycaféine en substituant l'iodure d'éthyle à l'iodure de méthyle.

On la prépare encore par l'action de l'iodure d'éthyle sur le sel d'argent de l'acide 1-3-7-triméthylurique

$$C^5Az^4O^2(CH^3)^3OAg + IC^2H^5 = AgI + C^5Az^4O^2(CH^3)^3OC^2H^5$$

Par l'acide chlorhydrique, elle se transforme comme le composé précédent en hydroxycaféine. Chauffée à 240°, en tube scellé, elle s'isomèrise en donnant l'acide 1-3-7-triméthyl 9-éthylurique.

7-9-Diméthl 8-Oxy 2-6-Diéthoxypurine

Ce corps s'obtient en chauffant la 7-9-diméthyl 8-oxy 2-6-dichloropurine avec la soude en solution dans l'alcool éthylique (2). Chauffé avec HCl à 130°, il perd ses deux radicaux C^2H^5 et donne l'acide 7-9 diméthylurique.

4-5-Diéthoxy-hydroxycaféine (3)

```
CH³Az — CO
 |       |
 OC     COC²H⁵ — AzCH³
 |       |              >CO
CH³Az — COC²H⁵  —  Az
```

Ce composé se forme en partant de l'acide 1-3-7-triméthylurique ou hydroxycaféine, qui fixe deux atomes de brome en position 4 et 5.

(1) W. WISLICENUS et KORBER. Berichte, 35. 1991 (1902).

(2) Berichte, 14, 637.

(3) Berichte, 17, 336.

Ce dérivé dibromé, traité par l'alcool froid, échange ses deux atomes d'halogène contre deux radicaux oxéthyle.

En même temps, il y a formation du composé, désigné sous le nom d'*allocaféine* qui prend naissance d'après la réaction suivante :

$$C^8H^{10}Az^4O^3 + O + H^2O = C^8H^9Az^3O^5 + AzH^3$$

Chauffé avec HCl concentré, ce composé perd ses deux groupements éthyliques et subit une décomposition complète qui donne naissance, entre autres produits, à l'apocaféine et l'hypocaféine, (Voyez : Caféine.)

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LE GROUPE DES OXYPURINES

Les oxypurines se préparent synthétiquement par des méthodes diverses :

1° Par l'action de l'acide azoteux sur les amino-purines correspondantes

$$R - AzH^2 + AzO\,OH = Az^2 + H^2O + R - OH$$

2° Par réduction de leurs dérivés halogénés :

$$R \begin{matrix} = O \\ - Cl \end{matrix} + H = HCl + R \begin{matrix} = O \\ - H^2 \end{matrix}$$

3° Par oxydation des hydro-oxypurines :

$$R \begin{matrix} = O \\ = H^2 \end{matrix} + O^2 = H^2O + R \begin{matrix} = O \\ = O \end{matrix}$$

4° Les dérivés méthylés se forment par méthylation de leurs homologues inférieurs. L'opération se fait soit par voie sèche, soit par voie humide ; cette dernière méthode est d'un rendement très avantageux et n'exige qu'une faible élévation de température ; on opère soit en solution aqueuse alcaline, soit en solution alcoolique :

$$R.H + CH^3I + NaOH = H^2O + NaI + R - CH^3$$

5° Les trioxypurines sont obtenues d'une façon très générale par déshydratation des acides pseudo-uriques :

$$C^4H^4Az^3O^3 - CO\,AzH^2 = H^2O + C^5H^4Az^4O^3$$

La présence des radicaux méthyle favorise la transformation des acides pseudo-uriques en acide urique ; cette déshydratation, qui ne se produit ordinairement que par l'action de HCl concentré ou par fusion avec l'acide oxalique, s'obtient au contraire par simple chauffage de la solution aqueuse pour certains acides pseudo-uriques méthylés.

Les oxypurines sont des composés jouant le rôle d'acides faibles et dont l'énergie s'accentue avec l'augmentation des atomes d'oxygène.

Elles possèdent en même temps des propriétés basiques, dont l'énergie varie en raison inverse des propriétés acides : les monoxypurines donnent avec les acides minéraux des composés parfaitement stables ; les sels des dioxypurines sont au contraire dissociés par l'eau ; enfin, les trioxypurines ne se combinent pas avec les acides minéraux.

L'accumulation des radicaux alcooliques diminue la basicité des oxypurines et la stabilité de leurs sels.

Les oxypurines ont un point de fusion plus élevé que les purines correspondantes ; elles sont aussi moins solubles.

Chez les monoxypurines, les dioxypurines et les trioxypurines, l'introduction des groupes méthyle augmente la solubilité dans l'eau.

Les chlorures de phosphore agissant sur les oxypurines remplacent en tout ou en partie l'oxygène par le chlore. Les résultats de cette transformation sont extrêmement variables suivant la nature du composé oxygéné, la nature et la proportion du réactif employé et la température à laquelle a lieu l'opération :

Chez la xanthine, l'action d'un mélange d'oxychlorure et de perchlorure est incapable d'enlever l'oxygène.

Avec la théobromine l'oxychlorure de phosphore provoque l'élimination d'un groupe méthyle (celui en position 3) et provoque la

formation de chlorothéobromine. Si l'on ajoute du perchlorure de phosphore et qu'on élève la température, la chloruration va plus loin et on obtient la 7-méthyl 2-6-8-trichloropurine.

Dans les trioxypurines, l'atome d'oxygène en position 8 est le plus résistant à l'action d'un mélange d'oxychlorure et de perchlorure de phosphore ; cependant quand les atomes d'oxygène en position 2 et 6 ont dans leur voisinage un groupement alcoolique (position 1 et 3), ils sont de ce fait protégés contre le réactif, qui attaque d'abord l'atome d'oxygène en position 8. On conçoit d'ailleurs facilement qu'il en soit ainsi. $POCl^3$, s'attaquant au noyau purique, lui enlève non pas seulement l'oxygène, mais bien l'oxhydrile OH ; il est donc naturel que l'atome d'oxygène enlevé soit celui qui est au voisinage de l'hydrogène, ce qui ne peut avoir lieu quand cet hydrogène est remplacé dans le carbone voisin par les radicaux alcooliques.

L'élévation de la température ou l'addition de perchlorure de phosphore influent considérablement sur la nature du produit obtenu. Ainsi, l'acide 3-7-diméthylurique, chauffé à 140° avec l'oxychlorure de phosphore, donne la chlorothéobromine. Avec addition de perchlorure de phosphore, c'est l'atome d'oxygène en position 6 qui est substitué, et on obtient un isomère du composé précédent, la 3-7-diméthyl 6-chloro 2-8-dioxypurine. Enfin si l'on élève la température à 170°, les trois atomes d'oxygène sont remplacés par du chlore, en même temps qu'un groupe méthyle, celui en position 3, est enlevé.

Quand les méthyltrioxypurines n'ont pas deux radicaux méthyle dans le noyau alloxanique, l'action du perchlorure de phosphore à haute température détermine la perte d'un groupement CH^3 ; dans ce cas, il faut employer l'oxychlorure de phosphore seul.

Les alcalis concentrés attaquent énergiquement les oxypurines et provoquent la destruction partielle du noyau, qui perd ordinairement un atome de carbone sous forme d'anhydride carbonique. Chez les dioxy comme chez les trioxypurines, cette destruction se produit d'autant plus facilement que le composé attaqué est plus riche en radicaux alcooliques (formation de caféidine et de tétraméthyluréidine).

Les monoxypurines ne donnent pas la réaction de la murexide.

Toutes les dioxypurines 2 6 (xanthine et ses homologues) traitées par l'acide chlorhydrique et le chlorate de potasse donnent la réaction de la murexide. En règle générale, l'oxydation par l'acide azotique est impuissante à produire cette réaction dans les dioxypurines.

Les dioxypurines 2-8 et 6-8 ne donnent pas la réaction de la murexide.

Les trioxypurines, traitées par l'eau de chlore ou l'acide azotique, donnent facilement la réaction de la murexide. Il est constant d'ailleurs que les trioxypurines sont beaucoup plus facilement oxydables que les dioxypurines et les monoxypurines : l'oxydabilité croît avec la teneur en oxygène.

Cette réaction de la murexide est consécutive de la formation d'alloxane et caractérise la présence de l'oxygène en position 2 et 6. En même temps que l'alloxane, il y a formation d'urée ou de ses dérivés méthylés qui prennent naissance aux dépens du noyau imidazol.

DÉRIVÉS HALOGÉNÉS DES OXYPURINES

Dérivés halogénés des 6-Oxypurines

7-Méthyl 6-Oxy 2-Chloropurine

```
HAz — CO
 |     |
ClC    C — Az.CH³\
 ||    ||          >CH
 Az — C ——— Az //
```

S'obtient en traitant la 7-méthyl 2-6-dichloropurine par la soude aqueuse bouillante (1).

Prismes jaunâtres solubles dans l'eau, se combinant avec les bases. Le dérivé barytique $(C^6H^4Az^4OCl)^2$ Ba + 3 H^2O est caracté-

(1) Berichte, 30, 2400 (1897).

ristique. Avec AzH^3 elle donne la 7-méthyl 2-amino 6-oxypurine, (7-méthyl-guanine. Réduite par l'acide iodhydrique elle se transforme en 7-méthyl 6-oxypurine (7-méthylhypoxanthine) (1).

1-7-Diméthyl 6-Oxy 2-Chloropurine

Se prépare en traitant le composé précédent par KOH + CH^3I à 90° en vase clos.

Aiguilles fusibles à 270°, en se décomposant, insolubles dans les alcalis, peu solubles dans les acides minéraux.

Chauffée avec HCl à 130°, elle donne la 1-7-diméthylxanthine (paraxanthine); avec AzH^3 elle donna la 1-7-diméthyl 6-oxy 2-amino-purine (1-7-diméthylguanine).

6-Oxy 2-8-Dichloropurine

S'obtient en chauffant la trichloropurine avec un alcali à 100° (Fischer) (2).

Aiguilles blanches solubles dans l'eau, l'alcool et les alcalis. Par réduction avec IH elle donne la 6-oxypurine ou hypoxanthine. Traitée par l'ammoniaque elle donne la 6-oxy 2-amino 8-chloropurine ou chloroguanine. Sous l'action de l'iodure de méthyle et de la potasse elle donne la 1-7-diméthyl 6-oxy 2-8-dichloropurine (3).

6-Ethoxy 2-8-Dichloropurine

Elle se forme par l'action de l'éthylate de sodium sur la trichloropurine (4). Aiguilles incolores, fusibles vers 204°, solubles dans l'alcool, l'acétone et le benzène. L'acide iodhydrique la transforme en hypoxanthine; chauffée avec une solution alcoolique de potasse à 100°, elle donne la 2-6-diéthoxy 8-chloropurine qui est utilisée pour la préparation de la xanthine.

(1) Berichte, 30, 2405.
(2) Berichte, 30, 2227.
(3) Berichte, 30, 2230.
(4) Berichte, 30, 2232.

1-7-Diméthyl 6-Oxy 2-8-Dichloropurine ou diméthyl dichlorhypoxanthine

Se forme par méthylation de la 6-oxy 2-8-dichloropurine en solution alcaline à 80° (1). Aiguilles blanches fusibles à 252-253°; peu solubles dans l'eau et les alcalis; solubles dans l'alcool et le chloroforme.

Réduite par IH, elle donne la 1-7-diméthylhypoxanthine.

Dérivés halogénés de la 8-Oxypurine

8-Oxy 2-6-Dichloropurine

On l'obtient par l'action de $POCl^3$ à 160-170° sur l'urate de potasse (2) Une action prolongée du réactif donnerait la trichloropurine. Elle se forme aussi par l'action des acides minéraux agissant comme hydratants sur cette trichloropurine; c'est une poudre cristalline insoluble dans l'acide azotique concentré se décomposant au-dessus de 300°.

Elle est susceptible de donner des sels métalliques.

Par l'action de $POCl^3$ elle donne la trichloropurine (3).

Par méthylation, au moyen de son sel de plomb, elle donne successivement la 7-méthyl. puis la 7-9-diméthyl 8-oxy 2-6-dichloropurine. Par IH, elle perd ses deux atomes d'halogène et donne la 8-oxypurine.

Chauffée avec l'ammoniaque alcoolique à 150°, elle se transforme en 8-oxy 2-chloro 6-aminopurine; avec l'ammoniaque en solution aqueuse, les deux Cl sont enlevés et on a la 8-oxy, 2-6-diaminopurine. Par chauffage prolongé avec HCl concentré à 100°, elle perd ses deux atomes d'halogène et régénère l'acide urique.

(1) Berichte, 30, 2226.
(2) Berichte, 30, 2208.
(3) Berichte, 30, 2220.

7-Méthyl 8-oxy 2-6-Dichloropurine

On l'obtient par l'action d'une molécule d'iodure de méthyle sur la 8-oxy 2-6-dichloropurine. On la prépare beaucoup plus facilement en traitant la 7-méthyltrichloropurine, soit par l'acide chlorhydrique (1), soit par les alcalis (2).

Point de fusion, 268°. Soluble dans l'acétone, l'alcool, l'acide acétique et les alcalis.

Traitée par l'ammoniaque, elle donne la 7-méthyl 6-amino 8-oxy 2-chloropurine, qui, réduite, donne à son tour la méthyladénine. Réduite au moyen de l'acide iodhydrique et l'iodure de phosphonium, elle se transforme en la 7 méthyl 8-oxypurine.

Par méthylation au moyen de son sel de plomb, on obtient la 7 9-diméthyl 8-oxy 2-6-dichloropurine.

7-Méthyl 8-Ethoxy 2-6-Dichloropurine

Ce composé prend naissance par l'action d'une solution alcoolique alcaline sur la 7-méthyltrichloropurine (3). Aiguilles blanches fusibles à 185-186°, peu solubles dans l'eau, plus solubles dans les dissolvants organiques bouillants HCl à chaud enlève le groupe éthyle et on obtient la 7-méthyl 8-oxy 2-6-dichloropurine.

Chauffé avec de l'éthylate de sodium il échange un de ses atomes d'halogène contre un deuxième radical oxéthyle et on obtient la 7-méthyl 6-8-diéthoxy 2-chloropurine. On n'a pas pu arriver à remplacer par cette méthode le troisième atome de chlore ; l'élévation de la température compliquant la réaction et entraînant la formation d'un acide de constitution indéterminée.

9-Méthyl 8-Ethoxy 2-6-Dichloropurine

Ce corps se forme comme le composé précédent par l'action de la potasse alcoolique sur la 9-méthyl trichloropurine (4).

(1) E. Fischer, Berichte, 28, 2490.
(2) E. Fscher. Berichte, 30, 2490.
(3) E. Fischer, Berichte, 30-1846.
(4) E. Fischer, Berichte, 30, 1854.

Aiguilles fusibles à 254°, solubles dans l'alcool, peu solubles dans l'eau ; l'acide chlorhydrique le transforme en 9-méthyl 8-oxy 2-6-dichloropurine.

9-Méthyl 8-Oxy 2-6-Dichloropurine

Ce composé est le plus anciennement connu parmi les oxypurines halogénées. Il a été préparé par Fischer (1), en chauffant l'acide 9-méthylurique avec un mélange de $POCl^3$ et PCl^5 à 130°. On l'a obtenu aussi en chauffant la 9-méthyl 8-éthoxy 2-6-dichloropurine avec l'acide chlorhydrique ou la 9-méthyltrichloropurine avec la potasse. Elle se forme encore par la déméthylation partielle de la 3-9-diméthyl 8-oxy 2-6-dichloropurine, sous l'action des chlorures de phosphore à 145-150° (2).

Par l'action de l'acide iodhydrique elle perd ses deux atomes d'halogène et donne la 9-méthyl 8-oxypurine (3). Avec HCl concentré elle donne l'acide 9-méthylurique. Avec AzH^3, elle se transforme en 9-méthyl 8-oxy 6-amino 2-chloropurine. Par l'action de l'oxychlorure de phosphore à 160°, elle se transforme en 9-méthyltrichloropurine. Par méthylation, elle donne la :

7-9-Diméthyl 8-Oxy 2-6-Dichloropurine

Se forme également par méthylation par voie humide de la 8-oxy 2-6-dichloropurine ou de son dérivé 7-méthylé (4). On l'obtient encore par l'action de $POCl^3 + PCl^5$ à 145° sur l'acide 3-7-9-triméthylurique (5).

Elle fond à 183° en se décomposant.

Chauffée avec une solution aqueuse normale de potasse, elle donne la 7-9-diméthyl 6-8-dioxy 2-chloropurine (6); avec la potasse alcoolique, on obtient la 7-9-méthyl 8-oxy 6-éthoxy 2-chloropurine.

(1) E. Fischer, Berichte, 17. 330.

(2) Berichte, 32, 270.

(3) Berichte, 17, 332.

(4) Berichte, 17, 333. 28,2490 et 30, 2211.

(5) Berichte, 28, 2494.

(6) Berichte, 32, 255.

Par ébullition avec HCl, on forme l'acide 7-9-diméthylurique (1).

Avec l'acide iodhydrique, elle perd à la fois un radical CH^3 et ses deux atomes de chlore et donne la 9-méthyl 8-oxypurine.

9-Ethyl 8-Oxy 2-6-Dichloropurine

Préparé par F. Armstrong (2), en faisant agir un mélange de PCl^5 et $POCl^3$ sur l'acide 9-éthylurique à 130-140° en vase clos.

Prismes fusibles à 263-266°, solubles dans l'alcool et les alcalis en donnant des sels cristallins.

Par l'action de l'acide iodhydrique et l'iodure de phosphonium il se transforme en 9-éthyl 8-oxyiodopurine.

9-Ethyl 8-Oxy ?-Iodopurine

Dérive du composé précédent ; l'atome d'halogène est donc en position 2 ou 6 sans qu'il ait été possible de fixer sa place d'une façon plus précise.

Aiguilles solubles dans l'alcool, fusibles à 247°.

Réduit par la poudre de zinc et l'alcool dilué, il se transforme en 9-éthyl 8-oxypurine.

9-Phényl 8-Oxy 2-6-Dichloropurine

Fischer a obtenu ce composé (3) par l'action de $POCl^3$ à 140° au bain d'huile sur l'acide 9-phénylurique.

Fines aiguilles, fusibles à 323°, solubles dans les acides minéraux et les alcalis, en donnant des sels. L'acide iodhydrique la transforme en 9-phényl 8-oxyiodopurine. Avec l'ammoniaque, elle donne la 9-phényl 8-oxy 6-amino 2-chloropurine (4).

(1) Berichte, 17, 1780.
(2) Berichte, 33, 2308.
(3) Berichte, 33, 1707.
(4) E. Fourneau. Berichte, 34, 117 (1901).

Dérivés halogénés de la 2-6-Dioxypurine

8-Chloro 2-6-Dioxypurine (Chloroxanthine)

```
HAz — CO
 |     |
OC     C — AzH╲
 |     ‖        ╲CCl
HAz — C  —  Az╱╱
```

La chloroxanthine ne s'obtient pas par l'action directe du chlore sur la xanthine. Elle a été préparée par E. Fischer (1), en traitant la trichloropurine par la potasse alcoolique, ce qui donne la 2-6-diéthoxy 8-chloropurine, laquelle, chauffée avec l'acide chlorhydrique, perd ses deux groupes éthyle et donne la 8-chloro 2-6-dioxypurine.

La chloroxanthine se présente sous forme de cristaux tabulaires solubles dans les alcalis, insolubles dans les acides minéraux.

Réduite par un mélange de IH + PH^4I, elle donne la xanthine. Par méthylation en solution alcaline, elle se transforme directement eu chlorocaféine.

La chloroxanthine donne la réaction de la murexide.

8-Chloro 2-6-Diéthoxypurine

S'obtient, comme on l'a vu plus haut, en partant de la trichloropurine ; elle se forme aussi par l'action de la potasse en solution alcoolique sur la 6-éthoxy 2-8-dichloropurine (2).

Aiguilles fusibles à 209°, en se décomposant, solubles dans l'alcool, l'acétone et les alcalis. Sous l'action de l'acide iodhydrique elle est complètement réduite et transformée en 2-6-dioxypurine ; l'acide chlorhydrique. moins énergique vis-à-vis de l'atome d'halogène, toujours très résistant quand il est en position 8, la transforme seulement en 8-chloro 2-6-dioxypurine ou chloroxanthine.

(1) Berichte, 30, 2236.
(2) Berichte, 30, 2232.

8-Bromo 2-6-Dioxypurine = Bromoxanthine

La bromoxanthine s'obtient par l'action directe du métalloïde sur la xanthine. On l'obtient aussi par l'action de l'acide azoteux sur la bromoguanine ou 8-bromo 2-amino 6-oxypurine.

La bromoxanthine est très résistante à l'action des alcalis (1). Par l'action du sulfhydrate de potassium, la bromoxanthine se transforme à 120° en 2-6-dioxy 8-thiopurine (2). Par méthylation, elle se transforme en bromocaféine (3).

1-Méthyl 2-6-Dioxy 8-Bromopurine

Elle a été obtenue par Krüger et Salomon (4), en faisant agir le brome sur la 1-méthylxanthine que ces auteurs avaient précédemment retirée de l'urine.

Ce corps se décompose au-dessus de 295°, il se combine avec les acides et les alcalis.

3-Méthyl 2-6-Dioxy 8-Chloropurine

On l'obtient par l'action de l'oxychlorure de phosphore à 140° en vase clos sur l'acide 3-méthylurique ou sur son isomère, l'acide ζ-méthylurique. Il faut éviter dans cette préparation l'emploi du perchlorure de phosphore, qui, dans ces conditions, enlève le radical CH^3 (5). Elle se forme encore par isomérisation sous l'action de $POCl^3$ de la 3-méthyl 2-8-dioxy 6-chloropurine (6).

Paillettes anhydres ou prismes contenant une molécule d'eau; elle se dissout dans les acides et les alcalis en donnant des sels.

(1) Berichte, 28, 2486.
(2) Berichte, 31, 445.
(3) Berichte, 30, 2237.
(4) Zeits. f. Phys. Chim. 26, 350.
(5) Berichte, 31. 1980.
(6) Fischer et Ach. Berichte, 32, 2748.

Elle donne la réaction de la murexide. Chauffée avec HCl à 125°, elle régénère l'acide 3-méthylurique.

Par méthylation en solution alcaline, elle donne la 3-7-diméthyl 2-6-dioxy 8-chloropurine ou chlorothéobromine, et par méthylation plus avancée, la chlorocaféine. Réduite par IH et PH^4I, elle donne naissance à la 3-méthylxanthine.

1-3-Diméthyl 2-6-Dioxy 8-Chloropurine
Chlorothéophylline

```
CH³Az — CO
  |      |
  OC     C — AzH\
  |      ||      >CCl
CH³Az — C ——— Az//
```

La chlorothéophylline a été préparée par Fischer et Ach, par l'action du perchlorure de phosphore additionné d'oxychlorure sur l'acide 1-3-diméthylurique à 140-145° pendant trois heures (1).

La chlorothéophylline cristallise en aiguilles blanchâtres, fondant à 300°, faiblement solubles dans l'alcool, l'acétone et le chloroforme.

Elle possède des propriétés acides et se dissout facilement dans les alcalis.

Chauffée avec un excès d'acide iodhydrique concentré, elle est réduite et donne la théophylline. Son dérivé argentique, chauffé avec l'iodure de méthyle et de l'éther à 100° pendant vingt-quatre heures, donne la 1-3 7-triméthyle 2-6-dioxy 8-chloropurine ou chlorocaféine.

1-3-Diméthyl 2-6-Dioxy 8-Bromopurine
Bromothéophylline

Obtenue par Fischer et Ach (2) par l'action du brome sur la théophylline à la température de 100°.

(1) Berichte, 28, 3135.
(2) Berichte, 3141.

Aiguilles incolores fusibles vers 315-320° en se décomposant, peu solubles dans l'eau, l'éther et les acides minéraux, très solubles dans les alcalis. Par IH, elle se transforme en théophylline.

1-7-Diméthyl 2-6-Dioxy 8-Chloropurine
Chloroparaxanthine

Ce corps a été préparé par E. Fischer et Hans Clemm (1) par l'action de l'oxychlorure de phosphore sur l'acide 1-7-diméthylurique.

Prismes incolores solubles dans l'eau bouillante ou l'alcool, fondant à 284°, se sublimant partiellement à une température plus élevée. Elle se combine aux alcalis. Par IH + PH^4I, elle est réduite et transformée en paraxanthine.

3-7-Diméthyl 2-6-Dioxy 8-Chloropurine
Chlorothéobromine

La chlorothéobromine a été obtenue par divers procédés :

1° En chauffant l'acide 3-7-diméthylurique avec l'oxychlorure de phosphore à 145-150°;

2° Par méthylation en solution alcaline à 90° de la 3-méthyl 2-6-dioxy 8-chloropurine ;

3° Par l'action du chlorure d'iode sur la théobromine.

Aiguilles prismatiques fusibles à 291°. Solubles dans les alcalis en formant des sels, et dans les acides minéraux concentrés ; peu solubles dans l'alcool.

Par réduction avec IH et PH^4I, elle donne la théobromine.

Par méthylation, elle se transforme en chlorocaféine.

3-7-Diméthyl 2-6-Dioxy 8-Bromopurine
Bromothéobromine

La bromothéobromine se prépare par l'action du métalloïde sur la base libre (2).

(1) Berichte, 31, 2622.

(2) Annal. de chimie, 215-305.

Elle fond à 310° et se volatilise en partie sans altération. Ses propriétés sont analogues à celles de la chlorothéobromine. En outre, la bromothéobromine, longuement chauffée avec un alcali, donne l'acide 3-7-diméthylurique (1), réaction qui a servi à la synthèse de ce composé.

1-3-7-Triméthyl 2-6-Dioxy 8-Chloropurine = Chlorocaféine

```
CH³Az — CO
  |      |
  OC     C — AzCH³\
  |      ||        >CCl
CH³Az — C ——— Az//
```

La chlorocaféine a été préparée par l'action du chlore sec sur la caféine (2)

$$C^5Az^4O^2(CH^3)^3H + Cl^2 = HCl + C^5Az^4O^2(CH^3)^3Cl$$

On l'obtient encore par méthylation, par voie humide de la chloroxanthine (3).

Un des procédés qui donnent les meilleurs rendements consiste à traiter l'acide 1-3-7-triméthylurique par l'oxychlorure de phosphore (4)

$$3\,C^5Az^4O^3(CH^3)^3H + POCl^3 = 3\,C^5Az^4O^2(CH^3)^3Cl + PO^4H^3$$

Elle se forme encore par l'action du même réactif sur l'acide 1-3-7-9-tétraméthylurique, qui perd ici le radical méthyle en position 9 (5) ; cette réaction permit pour la première fois le passage des dérivés de l'acide urique à ceux de la caféine ; on l'a préparée aussi par méthylation de la chlorothéophylline (6) ou de la chlorothéobromine (7).

(1) Berichte, 28-2480.
(2) Ann. d. Ch., 215. 621.
(3) Ann. d. Ch., 217. 294 (1883).
(4) Ann. d. Ch., 215. 271
(5) Berichte, 30. 569.
(6) Ann. d. Ch., 215. 263.
(7) Berichte, 31. 1980.

Par les alcalis en solution aqueuse elle se transforme en hydroxy-caféine ou acide 1-3-7-triméthylurique. La réaction se complique d'ailleurs par hydrolysation du noyau purique et formation de produits qui n'ont pas été étudiés (1) ; avec une solution alcoolique de potasse on obtient la 1-3-7-triméthyl 2-6-dioxy 8-éthoxypurine. Avec une solution de soude dans l'alcool méthylique, on obtient de même la 8 méthoxycaféine (2).

La chlorocaféine résiste à l'acide chlorhydrique même à 130° (3). Cette résistance est remarquable si on la rapproche de la facilité avec laquelle ce réactif attaque la xanthine non méthylée ou simplement mono ou diméthylée.

La chlorocaféine chauffée avec une solution alcoolique d'ammoniaque à 150-160° se transforme en 8-aminocaféine. Ce dernier composé diazoté en solution chlorhydrique donne la diazocaféine de formule $C^8H^9Az^4O^2 — Az = AzOH$.

La chlorocaféine réagit sur la méthylamine, l'éthylamine, l'hydrazine, l'aniline, la paratoluidine, la métaxylidine en éliminant de l'acide chlorhydrique et fixant en position 8 les radicaux de ces divers composés (4).

Chauffée avec du cyanure de potassium en solution alcoolique à 70°, elle se transforme en *caféine carboxylamide* $C^8H^9Az^4O^2$ — $COAzH^2$ qui, déshydraté par l'anhydride phosphorique, donne la *cyanocaféine* $C^8H^9Az^4O^2 — CAz$ (5).

1-3-7-Triméthyl 2-6-Dioxy 8-Bromopurine = Bromocaféine

La bromocaféine se prépare :

1° Par la dissolution de la caféine dans le brome sec et refroidi (6);

2° Par l'action du brome sur la caféine dissoute dans le chloroforme (7);

(1) Berichte, 31. 3272.
(2) Berichte, 30. 1846.
(3) Berichte 30. 3011
(4) L. Cramer. Berichte, 27, 3089.
(5) M. Gomberg. Ann. chim. 17, p. 403.
(6) Berichte, 147, 637.
(7) Maly et Hinterbeger. Monatsch. f. Ch. chap. 3. 85.

3° Par l'action du brome sur la caféine en solution aqueuse en tube scellé; dans ce cas, elle est toujours accompagnée d'une proportion variable d'autres composés dont la nature dépend de la quantité de brome employée.

4° Par méthylation de la bromoxanthine (1).

La bromocaféine est en fines aiguilles blanches, fusibles à 206°, peu solubles dans l'eau froide, un peu solubles dans l'eau chaude, l'éther, le chloroforme et les acides forts, insolubles dans les alcalis.

L'oxyde d'argent ne l'altère pas ; la poudre de zinc la réduit à l'état de caféine ; chauffée avec la potassse alcoolique, elle donne l'éthoxycaféine déjà étudiée. Avec la potasse aqueuse elle ne donne qu'une faible quantité d'hydroxycaféine. Avec l'ammoniaque, elle se transforme en 8-amino-caféine $C^8H^9 Az^4O^2 — AzH^2$, que l'on étudiera avec les amino-oxypurines.

La bromocaféine joue un rôle important dans la synthèse de la xanthine; c'est, en effet, en la transformant en bromocaféine et au besoin en éthoxy ou en hydroxycaféine que l'on arrive à caractériser ce composé.

3-7-9-Triméthyl-2-6-Dioxy 8-Iodopurine

Elle a été préparée par E. Fischer et Ach (2) en faisant agir l'iodure de méthyle sur la 3-méthyl 2-6-dioxy 8-chloropurine en solution alcaline ; non seulement le composé primitif est méthylé, mais encore, par cette réaction, l'atome de Cl est remplacé par un atome d'iode. Il y a en même temps formation d'une forte proportion d'hydroxycaféine.

Elle se présente en fines aiguilles solubles dans l'eau chaude; hydratée par les acides minéraux, elle se transforme en acide 3-7-9-triméthylurique, que l'on identifie au moyen de son sel d'argent.

(1) Berichte, 31, 2562.

(2) Berichte, 32, 2739.

Dérivés halogénés de la 6-8-Dioxypurine

7-Méthyl 6-8-Diéthoxy 2-Chloropurine

```
     Az = COC²H⁵
     |     |
    ClC    C — AzCH³\
     ||    ||        >COC²H⁵
     Az —  C ——— Az//
```

E. Fischer l'a obtenue (1) en faisant agir la potasse alcoolique sur la 7-méthyltrichloropurine. Elle cristallise en prismes fondant à 195° ; solubles dans les dissolvants organiques, peu solubles dans l'eau. Réduite par IH elle donne la 7-méthyl 6-8-dioxypurine ; chauffée avec HCl au bain-marie, elle se transforme en le composé suivant :

7-Méthyl-Oxy-Ethoxy-Chloropurine

La place des deux substitutions oxygénées n'a pas été déterminée. Elle cristallise dans l'alcool en fines aiguilles fusibles à 271°, solubles dans les alcalis et l'alcool.

9-Méthyl 6-8-Dioxy 2-Chloropurine

Ce composé a été obtenu par Fischer et Ach, en traitant par le nitrite de sodium en solution acide la 9-méthyl 6-amino 8-oxy 2-chloropurine (2). Cristaux contenant cinq molécules d'eau fondant vers 310-320° en se décomposant, solubles dans les alcalis bouillants, en formant des sels, ainsi que dans les acides sulfurique et chlorhydrique ; par l'ammoniaque en solution aqueuse, elle donne la 9-méthyl 2-amino 6-8-dioxypurine.

La réduction avec IH et PH^4I la transforme en 9-méthyl 6-8-dioxy-

(1) Berichte, 30, 1846.
(2) Berichte, 32, 250.

purine. Condensée avec l'aldéhyde formique, en présence de potasse diluée, elle donne la 9-méthyl 6-8-dioxy 2-chloro 7-oxy-méthyléno-purine, qui sert de terme de passage pour la synthèse de l'acide 1-9-diméthylurique. Par méthylation du composé oxyméthylénique, on obtient la :

1-9-Diméthyl 6-8-Dioxy 2-Chloropurine

Aiguilles blanches fondant avec décomposition vers 291°, solubles dans l'eau bouillante, l'alcool et les alcalis. Réduite par l'acide iodhydrique, elle donne la 1-9-diméthyl 6-8-dioxypurine ; avec l'acide chlorhydrique, elle donne l'acide 1-9-diméthylurique.

7-9-Diméthyl 6-8-Dioxy 2-Chloropurine

Obtenue par Fischer et Ach, en méthylant la 9-méthyl 6-8-dioxy 2-chloropurine ; elle se forme encore quand on traite par la potasse normale la 7-9-diméthyl 8-oxy 2-6-dichloropurine (1).

Paillettes blanches fusibles vers 312°, peu solubles dans l'eau et l'alcool, solubles dans les alcalis. L'acide iodhydrique la transforme en acide 7-9-diméthylurique.

1-7-9-Triméthyl 6-8-Dioxy 2-Chloropurine

Elle se forme de la même manière que le composé 7-9-diméthylé, mais en employant un excès d'iodure de méthyl (2).

Elle cristallise dans l'eau bouillante en fines aiguilles fusibles à 251-252°, solubles dans les dissolvants organiques.

Par HCl concentré, elle est transformée en acide triméthylurique.

L'acide iodhydrique et l'iodure de phosphonium donnent la 1-7-9-triméthyl 6-8-dioxypurine.

7-9-Diméthyl 8-Oxy 6-Ethoxy 2-Chloropurine

E. Fischer l'a obtenu par l'action de la potasse alcoolique sur la 7-9-diméthyl 8-oxy 2-6-dichloropurine (3).

(1) Berichte, 32, 255.
(2) Berichte, 32, 254.
(3) Berichte, 17, 335.

Aiguilles fusibles vers 160°, en se décomposant. Par ébullition avec la soude alcoolique, elle se transforme en diéthoxydiméthylpurine. L'ébullition avec HCl lui fait perdre à la fois l'atome d'halogène et le radical éthyle, et la transforme en 7-9-diméthyl 2-6-8-trioxypurine ou acide 7-9-diméthylurique.

9-Méthyl ?-Diéthoxychloropurine

Se forme par l'action de la potasse alcoolique sur la 9-méthyltrichloropurine (1).

Fines aiguilles fusibles à 150°. Solubles dans les dissolvants organiques, presque insolubles dans l'eau. La place de deux radicaux oxéthyle n'a pas été déterminée.

Dérivés halogénés de la 2-8-Dioxypurine

3-Methyl 2-8-Dioxy 6-Chloropurine

E. Fischer et Ach ont préparé ce composé en faisant agir un excès d'oxychlorure de phosphore sur l'acide 3-méthylurique vers 130°, il y a en même temps formation d'une petite quantité de l'isomère 3-méthyl 2-6-dioxy 8-chloropurine (2).

Ce corps cristallise en aiguilles contenant une molécule d'eau qu'il perd à 120°. Il est soluble dans l'eau bouillante, l'acétone, le chloroforme et l'éther acétique, il a des propriétés acides très énergiques, ses sels sont bien cristallisés.

Par l'action de l'acide chlorhydrique, il se transforme en un mélange d'acides δ et ζ-méthylurique.

3-7-Diméthyl 2-8-Dioxy 6-Chloropurine

Ce composé se forme par l'action de $POCl^3 + PCl^5$ à 140° sur l'acide 3-7-diméthylurique.

Dans cette préparation, il faut éviter l'emploi d'un excès de

(1) Berichte, 30, 1855.

(2) Berichte, 32, 2721.

PCl^5 ainsi qu'une plus forte élévation de température, qui conduirait à la formation de la 7-méthyltrichloropurine (1).

Ce corps fond à 290°, en se colorant en brun.

Réduit par IH et PH^4I, il donne la β-dioxyméthylpurine.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES
SUR LES OXYPURINES HALOGÉNÉES

Les oxypurines halogénées se préparent par l'action de l'oxychlorure et du perchlorure de phosphore, séparés ou mélangés sur les oxypurines. Les conditions de l'opération influencent d'une manière importante la nature des produits obtenus ; ces variations ont été exposées à propos des oxypurines.

Les oxypurines halogénées sont des composés nettement acides ; la présence de l'halogène accentue le caractère acide des oxypurines.

Ces composés sont très stables vis-à-vis de l'acide azotique et du chlore ; ils sont facilement réduits par l'acide iodhydrique et l'iodure de phosphonium, en échangeant leur atome d'halogène contre de l'hydrogène.

Les oxypurines iodées sont très facilement transformées en oxypurines par l'action de l'acide chlorhydrique.

Dans les dioxychloropurines, l'atome d'halogène en position 8 est celui qui résiste le plus énergiquement à l'action de ce réactif ; au contraire, les 2-8-dioxy 6-chloropurines et les 6-8-dioxy 2-chloropurines perdent facilement leur atome de chlore.

L'action de la potasse en solution aqueuse ou alcoolique fait perdre aux oxypurines halogénées leur atome d'halogène avec formation de dioxypurine.

$$R.\begin{matrix}Cl\\OH\end{matrix} + KOH = R:\begin{matrix}OH\\OH\end{matrix} + KCl$$

(1) E. Fischer. Berichte, 28, 2481.

En solution aqueuse, cette transformation en oxypurine s'accompagne fréquemment d'une décomposition partielle du noyau purique, de sorte que les rendements sont très faibles.

La potasse alcoolique donne de meilleurs résultats : déjà, à basse température, elle produit le remplacement de l'halogène par des groupements oxyalcooliques, méthoxy, éthoxy, etc.

$$R - Cl + C^2H^5O\,Na = NaCl + R - OC^2H^5$$

Avec ce réactif, le noyau purique n'est jamais hydrolysé.

L'acide chlorhydrique, agissant comme hydratant, produit cette substitution d'une façon plus régulière :

$$R - Cl + HOH = R.OH + HCl$$

Une solution aqueuse de sulfhydrate de potassium agit dans le même sens que la potasse aqueuse, mais avec beaucoup plus de facilité, pour donner des oxythiopurines : ainsi, tandis qu'on ne réussit pas à transformer, par la potasse, la bromoxanthine en acide urique, l'action du sulfhydrate de potassium donne à 120° la 2-6-dioxy 8-thiopurine.

L'ammoniaque en solution aqueuse, ou mieux en solution alcoolique, transforme les oxypurines halogénées en oxyaminopurines. Avec le dernier réactif surtout, le noyau purique n'est que faiblement hydrolysé.

Les oxypurines halogénées sont très facilement méthylées, soit par voie sèche, soit par voie humide.

Les dérivés halogénés des dioxypurines ou des trioxypurines ayant leurs atomes d'oxygène en position 2 et 6 donnent la réaction de la murexide, avec le chlore comme avec l'acide azotique. Cette réaction est négative pour tous les autres dérivés halogénés.

CHAPITRE III

AMINO-PURINES

Les amino-purines résultent de l'introduction dans le noyau purique du radical AzH^2. Ce groupement se substitue toujours aux atomes d'hydrogène soudés à l'azote, c'est-à-dire dans les positions 2,6 ou 8. On connaît des composés contenant deux radicaux AzH^2 ; ce sont les diamino-purines ; de même la substitution peut se produire dans des composés puriques plus ou moins complexes, et on a alors les oxy-aminopurines, les amino-chloropurines, etc.

MONO-AMINOPURINES

On a préparé, jusqu'à ce jour, deux corps appartenant à cette série ; la 2-aminopurine et la 6-aminopurine ou adénine.

2-Aminopurine

```
        Az = CH
        |     |
  AzH³C     C — AzH\
        ||    ||         >CH
        Az — C  —  Az//
```

Ce corps a été préparé par J. Tafel et B. Ach (1), en partant de la guanine ou 2-amino 6-oxypurine qui, réduite électrolytiquement, donne la 2-amino 1-6-dihydropurine ; ce composé, oxydé par le brome en

(1) Berichte, 34, 1170 (1901).

solution acétique, donne la 2-amino-bromohydropurine qui, traitée par le sulfate d'argent, donne le sulfate de 2-amino-purine. Ce sel, décomposé par l'hydrate de baryte, met la base en liberté.

Elle cristallise en aiguilles prismatiques contenant une molécule d'eau ; elle est très soluble dans l'eau, ce qui la distingue de l'adénine, et plus soluble aussi que cette base dans l'alcool.

La solution aqueuse est sensiblement alcaline au tournesol, et précipite avec un certain nombre de réactifs, tels que le chlorure mercurique, l'acide phosphomolybdique, le nitrate d'argent, le chlorure de cadmium. La base se dissout dans les acides, les alcalis et les carbonates alcalins ; elle ne réduit que lentement le permanganate de potasse.

Ses sels sont stables et bien cristallisés.

Traitée par AzO^2Na en solution chlorhydrique, elle donne la 2-oxypurine.

6-Aminopurine = Adénine

```
Az = CAzH²
|    |
HC   C — AzH\
||   ||       >CH
Az — C  —  Az//
```

L'adénine a été découverte par A. Kossel (1) dans les produits de dédoublement des nucléines sous l'action des acides dilués. On la trouve dans tous les organes riches en noyaux cellulaires, dans les reins, la rate, les ganglions lymphatiques, le thymus, ainsi que dans les capsules surrénales (2), dans le foie et l'urine des leucocythémiques, dans les excréments humains (3). Kossel l'a rencontrée en assez grande quantité dans l'extrait de thé et la levure de bière, presque toujours accompagnée d'hypoxanthine, de guanine et de la plupart des bases hexoniques; arginine, lysine, etc.

(1) Berichte 18, 79.

(2) J. OBERKLOM. Zeits. t. 28, 60. (1899).

(3) F. KUTSCHER. Zeits. 32, 59. (1901).

Préparation. — La méthode de préparation de l'adénine repose sur les principes suivants ; le tissu pancréatique est traité par l'acide sulfurique à 0,50 °/₀, et le liquide neutralisé est précipité par le nitrate d'argent ammoniacal ; le précipité est redissous dans l'acide azotique chaud ; par le refroidissement, il se précipite un mélange de combinaisons argentiques d'adénine, de guanine et d'hypoxanthine. On se débarrasse de l'argent par un courant d'hydrogène sulfuré et la liqueur, additionnée d'ammoniaque, laisse déposer un mélange d'adénine et de guanine que l'on sépare par cristallisation fractionnée de leurs chlorhydrates. Le sel d'adénine se dépose le premier.

Synthèses de l'adénine. — 1° La première synthèse de l'adénine a été effectuée par E. Fischer (1) en partant de la trichloropurine qui, chauffée à 100° avec dix parties d'ammoniaque aqueuse saturée à froid, donne la 6-amino 2-8-dichloropurine. Ce corps, réduit par l'acide iodhydrique, donne la 6-aminopurine ou adénine.

2° Une autre synthèse de l'adénine a été exécutée par E. Fischer (2), mais cette méthode donne de moins bons résultats pour l'obtention de la base que pour celle de ses dérivés méthylés.

On traite la 8-oxy 2-6-dichloropurine provenant de l'acide urique par l'ammoniaque aqueuse, ce qui donne la 8-oxy 6-amino 2-chloropurine ; ce corps, chauffé avec un excès d'oxychlorure de phosphore à 140°, se transforme en 6-amino 2-8-dichloropurine qui est réduite par un mélange d'acide iodhydrique et d'iodure de phosphonium à la température de 40°.

Propriétés. — L'adénine cristallise en longues aiguilles contenant trois molécules d'eau, se décomposant sans fondre vers 250°. Elle se sublime déjà vers 220° en une masse légère, microcristalline. Elle est très soluble dans l'eau chaude, insoluble dans l'éther et le chloroforme. L'adénine se dissout dans les acides et les alcalis ; elle est plus soluble dans l'ammoniaque que la guanine, moins soluble que l'hypoxanthine.

(1) Berichte, 30, 2238.
(2) Berichte, 31, 104.

La solution aqueuse est neutre au tournesol ; elle précipite par l'acide picrique, le sublimé, l'eau de baryte, le nitrate d'argent, etc. Elle ne précipite pas par le sous-acétate de plomb. Le dérivé argentique est utilisé pour diverses synthèses.

Action des alcalis. — L'adénine résiste énergiquement à l'action des alcalis en solution aqueuse jusqu'à la température de 100°. Au-dessus, elle se décompose en AzH^3 et CO^2. Fondue avec la potasse, elle est transformée en cyanure de potassium.

Action des acides. — L'adénine se dissout à froid dans les acides étendus, en donnant des sels qui seront étudiés plus loin.

Chauffée à 180-190° avec l'acide chlorhydrique, elle se décompose en ammoniaque, glycocolle, acide carbonique et acide formique.

$$C^5H^5Az^5 + 8\,H^2O = 4\,AzH^3 + CO^2 + 2\,CH^2O^2 + C^2O^2H^5Az \quad (1)$$

Les anhydrides d'acides organiques substituent un radical d'acide à un atome d'hydrogène et donnent ainsi l'acétyl-adénine, la benzoyl-adénine.

Traitée par l'acide azoteux, l'adénine se transforme en 6-oxypurine ou hypoxanthine.

Action des oxydants. — Sous l'action d'une solution de permanganate de potasse à 8 °/₀, 4 atomes d'azote de l'adénine sont transformés en urée, et le cinquième en glycocolle (2).

Action des réducteurs. — L'adénine n'est pas attaquée par l'amalgame de sodium. L'acide chlorhydrique et le zinc, le fer et l'acide acétique la transforment en un produit brun que Kossel croit être identique à l'acide azulmique.

Réactifs colorants et précipitants. — Le perchlorure de fer colore la solution d'adénine en roux intense, persistant à chaud.

Le sulfate de cuivre donne un précipité amorphe gris bleuâtre, soluble dans l'ammoniaque, les acides étendus et les alcalis.

(1) M. Krüger. Zeits. phys. f., ch. 16, 160.

(2) A. Jolles. Berichte, 33, 1246 (1900).

Le ferrocyanure et le ferricyanure donnent des précipités cristallins en solution acétique, rien en solution neutre.

Action du brome. — Soumise à l'action du brome sec, l'adénine se transforme en bromhydrate de tétrabromure de bromoadénine $C^5H^4Az^5$ Br, HBr, Br^4.

Alcoylation de l'adénine. — M. Krüger (1) a méthylé l'adénine en solution alcoolique alcaline. Avec le chlorure de benzyle sur l'adénine argentique, on obtient la benzyladénine.

Structure de l'adénine.— Elle résulte de celle de la bromadénine.

Sels d'adénine. — Les sels d'adénine sont parfaitement cristallins et très stables. Malgré leur réaction acide, ils ne subissent pas la dissociation par l'eau qu'éprouvent les correspondants de l'hypoxanthine et de la guanine.

Le chlorhydrate et le nitrate cristallisent avec 1/2 molécule d'eau.

Le chloroplatinate $(C^5H^5Az^5HCl)^2PtCl^4$ est décomposé par ébullition avec l'eau.

Le sulfate contient deux molécules d'eau, il est soluble dans 153 parties d'eau froide.

L'oxalate cristallise avec deux molécules d'eau ; il est peu soluble et utilisé pour caractériser l'adénine. Le picrate est encore moins soluble (1:3500).

Homologues de la 2-Aminopurine

7-Méthyl 2-Aminopurine

S'obtient par l'action de l'ammoniaque alcoolique sur la 7-méthyl 2-iodo ou chloropurine (2). Paillettes blanches fusibles à 283°, solubles dans l'eau ou l'alcool bouillant. Ses sels sont bien cristallisés, en particulier le chloromercurate. Il se distingue de ses isomères oxygénés en position 6 ou 8 par sa plus grande solubilité et son point de fusion qui est le plus bas de tous les composés semblables.

(1) Zeits. phys., 18, 434.

(2) Fischer Berichte, 31.2555.

9-Méthyl 2-Aminopurine

A été obtenu par E. Fischer par l'action de l'ammoniaque alcoolique sur la 9-méthyl 2-chloropurine (1).

Aiguilles fusibles à 141°, peu solubles dans l'eau et les dissolvants organiques. Les sels sont également peu solubles dans l'eau et sont tantôt cristallisés, tantôt sous forme de précipités blancs.

Homologues de la 6-Aminopurine

7-Méthyl 6-Aminopurine = 7-Méthyladénine

Ce composé a été préparé par Fischer par deux procédés différents :

1° La 7-méthyl 8-oxy 2-6-dichloropurine, traitée par l'ammoniaque, donne la 7-méthyl 8-oxy 6-amino 2-chloropurine qui est transformée par l'oxychlorure de phosphore en 7-méthyl 6-amino 2-8-dichloropurine.

On réduit ce composé par l'acide iodhydrique et l'iodure de phosphonium.

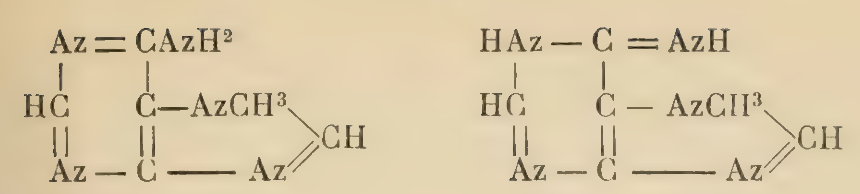
2° On traite la 7-méthyl 2 6-dichloropurine par l'ammoniaque, ce qui donne la 7-méthyl 6-amino 2-chloropurine et on réduit comme ci-dessus (2).

Fines aiguilles fusibles à 351°, solubles dans vingt-neuf parties d'eau chaude, peu solubles dans l'alcool, se dissolvant assez bien dans les acides; ses sels sont solubles dans l'eau et bien cristallisés.

La 7-méthyladénine ne se combine pas aux alcalis. Par l'action de l'acide azoteux, elle donne la 7-méthyl 6-oxypurine.

Structure de la 7-Méthyladénine. — La structure de la 7-méthyladénine pourrait être représentée par l'une quelconque des deux formules suivantes :

(1) Fischer. Berichte, 31.2570.
(2) *Ibid.*, Berichte, 31, 117.



La première de ces deux formules paraît la plus vraisemblable. Fischer l'a adoptée en se basant sur ce fait que le composé est insoluble dans les alcalis. Si le corps possédait le groupement AzH, il paraît probable, par analogie, avec les dérivés semblables, que le produit jouirait de propriétés acides et se dissoudrait dans les alcalis ; cette hypothèse est confirmée par les propriétés des amino-oxypurines, dont l'étude sera faite plus loin. De cette formule dérive celle de l'adénine.

9-Méthyl 8-Aminopurine

On la prépare de plusieurs manières :

1° Par méthylation de l'adénine (Krüger) (1) ;

2° Par méthylation de la dichloradénine et réduction (E. Fischer) (2) ;

3° En partant de la 9-méthyl 8-oxy 2-6-dichloropurine qui, chauffée avec de l'ammoniaque alcoolique à 150°, donne la 9-méthyl 6-amino 8-oxy 2-chloropurine. Ce composé, chauffé avec de l'oxychlorure de phosphore à 140°, donne la 9-méthyl 6-amino 2-8-dichloropurine, qui, réduite par l'acide iodhydrique et l'iodure de phosphonium, donne la 9-méthyladénine (3). Ce procédé donne de très bons rendements.

4° En partant de la 9-méthyl-trichloropurine, qui, traitée par l'ammoniaque, fournit un mélange de composés parmi lesquels prédomine la 9-méthyl 6-amino 2-8-dichloropurine ; on la réduit comme dans le cas précédent.

La 9-méthyladénine fond à 310° ; elle n'est pas attaquée par les alcalis ; l'acide azoteux la transforme en 9-méthylhypoxanthine.

(1) Berichte, 18, 434.

(2) Berichte, 30, 2250.

(3) Berichte, 31,104.

Les acides minéraux forts la décomposent complètement à la température de 180°, et donnent de la méthylamine (1) et du glycocolle (Fischer). Sa structure résulte des considérations qui ont servi à établir celle de son homologue méthylé en 7.

9-Phényl 6-Aminopurine Phényladénine

Préparée par E Fourneau, en partant de l'acide 9-phénylurique, que l'on transforme, comme pour les dérivés méthylés, en 9-phényltrichloropurine, 9-phényl 6-amino 2-8-dichloropurine et enfin en 9-phényl 6-aminopurine.

Cette base est facilement soluble dans l'eau et l'alcool chaud, elle se sublime avant d'atteindre sa température de fusion ; elle se combine avec les acides minéraux ; le chlorhydrate donne des sels doubles avec les chlorures d'or et de platine.

Benzyladénine

Ce composé a été préparé par G. Theiss (2), en chauffant dans un appareil à reflux un mélange d'adénine et de chlorure de benzyle ; il se présente en cristaux microscopiques fusibles à 259°, solubles dans l'eau chaude et dans l'alcool ; il se combine avec les acides minéraux et organiques. Traité en solution sulfurique par l'azotite de sodium, il se transforme en benzylhypoxanthine.

Homologue de la 8-Aminopurine

La 8-aminopurine n'est pas connue à l'état de liberté, mais Fischer a préparé un de ses dérivés :

7-Méthyl 8-Aminopurine

On l'obtient (3) en partant de la 7-méthyltrichloropurine qui, par l'ammoniaque, est transformée en 7-méthyl 8-amino 2-6 dichloropu-

(1) Kruger, f. Phys. Ch. 18, 453.
(2) Zeits. f. Phys. Ch. 13, 395.
(3) Berichte, 30, 1857.

rine. Ce composé, réduit par l'acide iodhydrique et l'iodure de phosphonium, donne la 7-méthyl 8-aminopurine.

Prismes brillants se décomposant sans fondre. Solubles dans l'eau chaude et les acides, en donnant des sels stables, généralement insolubles dans l'eau, à l'exception du chlorhydrate, du chloraurate et du chloroplatinate. La base est insoluble dans les alcalis et se distingue de ses deux isomères par sa faible solubilité dans l'eau et son manque de point de fusion.

DIAMINOPURINES

On ne connaît jusqu'à ce jour aucune base simple de ce groupe, mais seulement un dérivé méthylé de la 2-6-diaminopurine, la :

7-Méthyl 2-6-Diaminopurine

$$\begin{array}{lllll} & Az & = & CAzH^2 & \\ & | & & | & \\ AzH^2 & C & & C - AzCH^3 & \searrow \\ & \| & & \| & \quad CH \\ & Az & - & C ——— Az & \nearrow \end{array}$$

Ce corps a été préparé par E. Fischer (1), en chauffant la 7-méthyl 2-6-dichloropurine avec l'ammoniaque à 14 % vers 160°.

Aiguilles fusibles à 390° en se décomposant, solubles dans l'eau et l'alcool ; ses sels sont bien cristallisés et solubles dans l'eau.

AMINOPURINES HALOGÉNÉES

6-Amino 2-8-Dichloropurine = Dichloradénine

Préparée par E. Fischer (2) en chauffant à 100° en vase clos un mélange de trichloropurine avec dix parties d'ammoniaque aqueuse saturée à froid.

Aiguilles ne fondant pas à 300°, presque insolubles dans la plupart des dissolvants organiques et dans l'eau, solubles dans les acides

(1) Berichte, 30, 2238.

(2) Berichte, 31, 118.

minéraux dilués et dans les alcalis en formant des sels généralement solubles dans l'eau. Par réduction au moyen de l'acide iodhydrique et de l'iodure de phosphonium elle donne de l'adénine.

Avec l'alcoolate de sodium elle se transforme en 6-amino 2-éthoxy 8-chloropurine. Chauffée avec la potasse normale et l'iodure de méthyle à 70°, elle donne un dérivé monométhylé qui est la 9-méthyl 6 amino 2-8-dichloropurine. Ce composé a servi à M. Krüger pour l'obtention de la 9-méthyladénine. Avec l'acide chlorhydrique, elle perd successivement ses deux atomes d'halogène et donne la 6-amino 2-8-dioxypurine (1).

Bromo 6-Aminopurine ou Bromoadénine

Elle a été préparée par G. Bruhns et A. Kossel, en traitant par une solution saturée de bisulfite de soude le bromhydrate de tétrabromure de bromoadénine (voyez page 155); on obtient une solution incolore d'où l'ammoniaque précipite la bromoadénine à l'état cristallisé (2).

La bromoadénine se rapproche par ses réactions de la base elle-même, elle n'est pas attaquée par la potasse aqueuse ou alcoolique, ni par l'ammoniaque alcoolique. Réduite à froid par l'amalgame de sodium ou à chaud par la poudre de zinc, elle régénère l'adénine.

Elle n'est pas attaquée par le chlore sec, mais elle est entièrement décomposée en présence de l'eau avec production d'acide urique, d'urée et d'alloxane (3).

Evaporée à sec au bain-marie, avec de l'acide nitrique concentré, elle forme un résidu jaune qui se colore en bleu violacé par la soude, en rouge pourpre par l'ammoniaque et en violet par l'eau de baryte.

7-Méthyl 6-Amino 2-Chloropurine

Obtenue par E. Fischer en partant de la 7-méthyl 2-6-dichloropurine, sur laquelle on fait agir l'ammoniaque alcoolique à 90° (4).

(1) Berichte, 30, 2243.
(2) Zeits. f. phys. Ch. 16, p. 1.
(3) M. Krüger, 16, 329.
(4) Berichte, 31,116.

Aiguilles blanches fusibles à 284° en se décomposant, solubles dans l'eau et l'alcool. Ses sels sont peu solubles dans l'eau. L'acide chlorhydrique concentré transforme la base en 7-méthyl 2-6-dioxypurine ou hétéroxanthine en remplaçant par l'oxhydrile le groupe aminé et l'atome d'halogène. Par réduction par l'acide iodhydrique et l'iodure de phosphonium on obtient la 7-méthyladénine.

Par l'action de la potasse diluée et chaude elle donne la 7-méthyl 2-amino 6-oxypurine ; cette réaction est remarquable en ce qu'elle paraît résulter d'une transposition moléculaire par laquelle le groupe aminé émigrerait de la position 6 à la position 2. E. Fischer l'explique plus simplement (1) en admettant une rupture momentanée du noyau entre les positions 1 et 6 suivie de la fermeture du noyau par l'intermédiaire du groupe aminé qui faisait jusque-là fonction de chaîne latérale.

Les formules ci-dessous rendent compte de cette transformation.

```
Az = C  — AzH²                                   AzH²
|    |                                             |
ClC  C  —  AzCH³\         + H²O   H²Az            CO
||   ||           >CH                |             |
Az — C  ———  Az//                = ClC             C  —  AzCH³\
                                     ||            ||            >CH
                                     Az  —  C  ———————    Az//

            HAz = CO
            |      |
         AzH²C     C  —  AzCH³\
            ||     ||           >CH
            Az  —  C  ———  Az//
```

Pour démontrer l'exactitude de cette hypothèse, E. Fischer effectua la même transformation avec la 7-méthyl 6-méthylamino 2-chloropurine et obtint effectivement la diméthylguanine correspondante.

7-Méthyl 6-Méthylamino 2-Chloropurine

Obtenue par E. Fischer en faisant agir la méthylamine en solution alcoolique sur la 7-méthyl 2-6-dichloropurine (2). Cristallise avec

(1) Berichte, 41, 542.

(2) Berichte, 31, 119.

deux molécules d'eau en rhomboèdres, fusibles à 269°, solubles dans l'eau. Ses sels et en particulier le chlorhydrate, le nitrate et le sulfate sont assez solubles dans l'eau ; le chloraurate et le chloroplatinate le sont moins.

Traitée par les alcalis, elle se transforme comme on l'a dit plus haut en 1-7-diméthylguanine.

7-Méthyl 6-Amino 2-8-Dichloropurine

Obtenue par E. Fischer en partant de la 7-méthyl 6-amino 8-oxy 2-chloropurine, que l'on traite par l'oxychlorure de phosphore à 140° (1).

Aiguilles décomposables à 270°, un peu solubles dans l'alcool et l'eau, insolubles dans les alcalis. Réduite par l'acide iodhydrique et l'iodure de phosphonium, elle donne la 7-méthyl 6-aminopurine ou 7-méthyladénine.

9-Méthyl 6-Amino 2-8-Dichloropurine

Se prépare comme le composé précédent en partant de la 9-méthyl 6-amino 8-oxy 2-chloropurine (2).

Prismes rhomboédriques fusibles à 270°, en se décomposant, solubles dans l'alcool chaud, peu solubles dans l'eau et les acides. Par réduction elle forme la 9-méthyladénine.

9-Phényl 6-Amino 2-8-Dichloropurine

Obtenue par E. Fourneau (3), par l'action de l'ammoniaque sur la 9-phényltrichloropurine. Elle fond à 250°. Par l'action de l'acide chlorhydrique elle donne successivement la 9-phényl 6-amino 8-oxy 2-chloropurine et la 9-phényl 6-amino 2-8-dioxypurine.

7-Méthyl 8-Amino 2-6-Dichloropurine

S'obtient en saturant de gaz ammoniac une solution alcoolique de 7-méthyltrichloropurine. Poudre jaune microcristalline,

(1) E. Fischer. Berichte, 31, 108.
(2) Berichte, 34, 117 (1901).

qui se décompose sans fondre au-dessus de 200°, peu soluble dans les dissolvants organiques et les alcalis, plus soluble dans les acides Ce composé, réduit par l'acide iodhydrique et l'iodure de phosphonium, donne la 7-méthyl 8-aminopurine.

Avec HCl concentré à 130°, on obtient la 7-méthyl 8-amino 2-6-dioxypurine.

9-Méthyl 8 Amino 2-6-Dichloropurine

E. Fischer l'a obtenue (1) en chauffant à 100° une solution de 9 méthyltrichloropurine, préalablement saturée de gaz ammoniac ; il se forme en même temps l'isomère aminé en position 6.

Aiguilles fusibles à 314° en se décomposant. Elle se combine avec les acides minéraux ; son chlorhydrate est soluble dans l'acide chlorhydrique dilué bouillant.

9-Phényl 8-Amino 2-6-Dichloropurine

Paraît se former à côté de la 9-phényl 6-amino 2-8-dichloropurine, dans l'action de l'ammoniaque sur la 9-phényltrichloropurine mais en si petite quantité que l'étude n'a pu en être faite. Il en est de même pour la 9-phényl 6-8-diamino 2-chloropurine.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LE GROUPE DES AMINOPURINES

On prépare les aminopurines :

1° En traitant les chloropurines par l'ammoniaque en solution aqueuse ou alcoolique. On opère entre 100 et 160°. A 100°, un seul atome de chlore est remplacé par le radical amidogène AzH^2. A 150°, on peut remplacer deux atomes d'halogène et obtenir les diaminopurines. Au-dessus de cette température, le noyau purique est hydrolysé, surtout si l'on opère en solution aqueuse, de sorte qu'on n'a pu obtenir, jusqu'à aujourd'hui, de dérivés triaminés.

(1) Berichte, 32. 267.

La formule de réaction est la suivante ;

$$R\,Cl^3 + AzH^3 = R{\genfrac{}{}{0pt}{}{AzH^2}{Cl^2}} + HCl$$

L'aminopurine halogénée ainsi obtenue est ensuite réduite par l'acide iodhydrique et l'iodure de phosphonium. Si l'on part d'une monochloropurine, cette réduction est inutile.

2° Par l'action de l'ammoniaque sur les oxychloropurines

$$R{\genfrac{}{}{0pt}{}{=O}{=Cl^2}} + AzH^2 = R{\genfrac{}{}{0pt}{}{\diagup\!\!\diagup O}{\genfrac{}{}{0pt}{}{-AzH^2}{\diagdown Cl}}} + HCl$$

On obtient ainsi des aminooxypurines halogénées que l'on prive d'oxygène par l'action de l'oxychlorure de phosphore et de leur chlore par l'acide iodhydrique et l'iodure de phosphonium.

Les aminopurines sont des composés basiques se combinant avec les acides, mais non avec les alcalis, ce qui permet de leur attribuer des formules de structure contenant le groupement amidogène AzH^2 et non le groupement imidique AzH, qui devrait entraîner leur solubilité dans les alcalis.

Les aminopurines, traitées par l'acide azoteux, échangent leur groupement AzH^2 contre l'oxhydrile OH, et donnent des oxypurines.

$$R - AzH^2 + AzO\,OH = Az^2 + R\,OH + H^2O$$

Les aminopurines qui ont leur radical AzH^2 en position 2, traitées par l'acide chlorhydrique et le chlorate de potassium, donnent de la guanidine.

Les aminopurines halogénées qui ont la fonction amine en position 6, traitées par les alcalis, perdent leur halogène et subissent, en même temps, une transposition moléculaire par laquelle le groupement AzH^2, qui se trouve d'abord en chaîne latérale, entre dans le noyau en position 1, tandis que l'azote, qui occupait cette position, forme une chaîne latérale au carbone 2. Par suite de cette transposition, la fonction amine semble émigrer de la position 6 à la position 2 ; en outre, le chlore est remplacé par l'oxhydrile, et on obtient des amino-oxypurines.

CHAPITRE IV

AMINO OXYPURINES

2-Amino 6-oxypurine = Guanine

```
        HAz — CO
         |     |
   H²AzC       C — AzH
         ||    ||       >CH
        Az — C  —  Az
```

La Guanine fut découverte par Unger (1) dans le guano, mais confondue à ce moment avec la xanthine, de laquelle Embrodt (2) la différencia. Gorup-Besanez, Scherer, Bareswill, Pecile l'ont trouvée dans les organes des animaux les plus divers : le pancréas du cheval, les écailles d'ablettes, la peau des amphibies, l'urine de porc, etc... On la rencontre aussi dans la levure de bière, dans le jus de la canne à sucre, dans les excréments humains.

L'étude des substances protéiques a éclairé d'une façon très nette et extrêmement intéressante l'origine de la guanine naturelle. Ivar Bang (3) a trouvé dans le pancréas un nucléoprotéide, combinaison très stable d'un albuminoïde avec l'acide guanylique ; ce dernier, dédoublé par les acides étendus, fournit environ 35 °/₀ de guanine. F. Malangreau (4) a, de même, retiré la guanine d'une nucléo-albumine contenue dans le thymus. Walter Jones et G.-H. Wipple l'ont extraite des nucléoprotéides des capsules surrénales. La guanine retirée des organes constitue donc un élément essentiel des nucléoprotéides. Elle y est associée à un pentose et à l'acide phosphorique pour former l'acide guanylique $C^{44}H^{66}Az^{20}P^{4}O^{34}$.

(1) Poggend, Ann. t. 65, p. 222.
(2) Ann. de Ch. et Ph. t. 68, p. 15.
(3) Zeits. f. phys. Ch. 26. 133.
(4) La Cellule, t. 17, 2e fasc.

Extraction de la guanine.— La guanine est retirée du guano par des méthodes diverses; celle de Strecker (1) consiste à délayer le guano dans l'eau, ajouter un lait de chaux et porter à l'ébullition, puis filtrer. On épuise ainsi la masse jusqu'à ce que la liqueur cesse de se colorer. Le résidu renferme la presque totalité de la guanine et de l'acide urique. On épuise par du carbonate de soude bouillant et on précipite par l'acide chlorhydrique en présence d'acétate de soude. On détruit l'acide urique par ébullition avec l'acide azotique et on précipite la base inattaquée par un excès d'ammoniaque.

Synthèses.— 1° E. Fischer a effectué la synthèse de la guanine en chauffant à 150° un mélange de 6-oxy 2-8-dichloropurine et d'une solution alcoolique d'ammoniaque saturée à 0°. On obtient ainsi la 8-chloro 6-oxy 2-aminopurine ou chloroguanine qui, par l'acide iodhydrique et l'iodure de phosphonium, donne la guanine.

2° W. Traube (2) la prépare à partir de la guanidine. Ce composé, condensé avec l'éther cyanacétique, fournit la cyanacétylguanidine qui se transforme soit spontanément, soit sous l'influence des alcalis en 2-4-diamino 6-oxypyrimidine :

$$AzH = C\begin{array}{l} \diagup AzH - CO \diagdown \\ \diagdown AzH^2 \quad CAz \diagup \end{array} CH^2 \longrightarrow AzH^2C\begin{array}{l} \diagup Az = COH \\ \qquad\quad\;\; | \\ \qquad\quad\; CH \\ \qquad\quad\;\; \| \\ \diagdown\!\!\diagdown Az - C - AzH^2 \end{array}$$

Celle-ci fournit un dérivé isonitrosé et, par réduction subséquente, la 2-4-5-triamino 6-oxypyrinidine :

$$\begin{array}{l} \qquad\quad Az = COH \\ \qquad\quad\; | \qquad | \\ AzH^2 - C \qquad C - AzOH \\ \qquad\quad\; \| \qquad \| \\ \qquad\quad Az - C - AzH^2 \end{array} + 2\,H^2 = H^2O + \begin{array}{l} \qquad\quad Az = COH \\ \qquad\quad\; | \qquad | \\ AzH^2 - C \qquad C - AzH^2 \\ \qquad\quad\; \| \qquad \| \\ \qquad\quad Az - C - AzH^2 \end{array}$$

Enfin cette dernière, chauffée avec l'acide formique, se transforme en guanine :

(1) Ann. de Ch. et Ph., 118, 151.

(2) Berichte, 33, 1371 (1900).

$$\begin{array}{l} \quad\;\; Az{=}COH \\ \quad\;\;\; | \qquad | \\ AzH^2{-}C \quad C{-}AzH^2 \\ \quad\;\;\; \| \qquad \| \\ \quad\;\; Az{-}C{-}AzH^2 \end{array} + \begin{array}{l} C{\small\begin{array}{l}O\\OH\end{array}} \\ | \\ H \end{array} = H^2O + \begin{array}{l} \quad\;\;\; Az{=}COH \\ \quad\;\;\;\; | \qquad | \\ AzH^2{-}C \quad C{-}AzH\diagdown \\ \quad\;\;\;\; \| \qquad \| \qquad\quad >CH \\ \quad\;\;\; Az{-}C{-}Az\diagup\!\!\diagup \end{array}$$

Propriétés. — La guanine constitue une poudre blanche insoluble dans l'eau, l'alcool et l'éther ; elle se dissout bien dans les alcalis, moins bien dans les acides ; elle ne cristallise que difficilement par dissolution de 1 gramme de matière dans deux litres de soude étendue et sursaturation par l'acide acétique (1).

D'après Strecker (2), l'acide azotique transforme la guanine en un mélange de xanthine et de nitroxanthine qui se transforme en xanthine par les agents réducteurs.

Le permanganate de potasse, agissant sur la guanine dissoute dans la soude, la convertit en oxyguanine (3). D'après A Jolles, en solution sulfurique elle serait transformée en quatre molécules d'urée, une de glycolle et de l'acide carbonique.

Traitée par l'acide azoteux, elle se transforme en xanthine (Strecker).

$$C^5H^2 < {\begin{array}{l}AzH^2\\OH\end{array}} + AzO^2H = H^2O + Az^2 + C^5H^2 < {\begin{array}{l}OH\\OH\end{array}} \quad (4)$$

Sous l'action de l'eau de chlore, elle donne de la guanidine (Strecker) (5). La même réaction se produit sous l'action d'un mélange d'acide chlorhydrique et de chlorate de potassium ; il y a en même temps formation d'acide parabanique.

$$\begin{array}{l} \quad\;\;\; AzH{-}CO \\ \quad\;\;\;\; | \qquad\;\; | \\ AzH^2{-}C \qquad C{-}AzH\diagdown \\ \quad\;\;\;\; \| \qquad\;\; \| \qquad\quad >CH \\ \quad\;\;\; Az{-}{-}C{-}{-}Az\diagup\!\!\diagup \end{array} + H^2O + 3O = CO^2 + AzH{=}C < {\begin{array}{l}AzH^2\\AzH^2\end{array}}$$

$$+ \begin{array}{l} CO{-}AzH\diagdown \\ | \qquad\qquad >CO \\ CO{-}AzH\diagup \end{array}$$

(1) Horbaczewski. Zeits. 23, 226.

(2) *Loc. cit.*

(3) Kerner. Ann. de Ch. u. Ph., 103, 149.

(4) Ann. de Ch., Ph., 108, 141. (1858).

(5) Ann. de Ch., Ph., 118, 151. (1861),

Par méthylation directe en solution alcaline, elle donne un produit cristallisé facilement soluble, dont l'étude n'a pas été approfondie (1).

La guanine introduite dans l'organisme animal ne paraît pas y subir de transformation remarquable. Elle ne donne lieu ni à la formation de bases puriques, ni à celle d'acide urique en quantité notable (2).

Réduction électrolytique. — La guanine, réduite électrolytiquement en solution dans l'acide sulfurique à 60 %, se transforme en désoxyguanine ou 2-amino 1-6-hydropurine.

Dérivés métalliques de la guanine. — En se dissolvant dans les alcalis caustiques, la guanine donne des composés métalliques définis et cristallisés.

Le dérivé sodique $C^5H^5Az^5ONa^2O$ contient trois molécules d'eau ; il est décomposé par l'acide carbonique et dissocié par l'eau.

Le dérivé barytique se présente en aiguilles incolores devenant opaques par la dessiccation.

La guanine se combine au nitrate d'argent quand on ajoute une solution de ce sel à une solution de nitrate de guanine ; elle donne de même une combinaison avec le chlorure mercurique.

Sels de guanine. — La guanine se combine avec les acides forts, mais ces sels sont peu stables en présence de l'eau ; elle ne se combine pas avec les acides gras monobasiques, non plus qu'avec les acides lactique, citrique, succinique, etc.

Les sels à acides volatils sont décomposés par une faible élévation de température ; la guanine joue dans ces sels le rôle d'une base monoacide.

(1) Berichte, 32, 420.

(2) M. Krüger, et Schmidt. Zeits. f. Phys. Ch. t. 34, p. 549.

7-Méthyl 2-Amino 6-Oxypurine
Epiguanine

Ce composé a été préparé par E. Fischer en faisant agir l'ammoniaque en solution aqueuse à 150° sur la 7-méthyl 6-oxy 2-chloropurine (1).

On l'obtient plus facilement par l'action des alcalis sur la 7-méthyl 6-amino 2-chloropurine. La réaction qui lui donne naissance et qui au début avait été interprétée comme donnant lieu à une transposition moléculaire a été exposée à propos de ces deux corps.

Kruger et Salomon l'ont découverte dans l'urine (2).

J. Oberklom a constaté sa présence dans les capsules surrénales (3).

Aiguilles incolores se décomposant au-dessus de 390°, peu solubles dans l'eau et l'alcool, se combinant aux alcalis en formant des combinaisons salines cristallisables qui sont décomposées par l'acide carbonique. Avec les acides, elle donne des sels généralement peu solubles. Traitée par $HCl + ClO^3K$, elle donne de la guanidine, ce qui établit sa constitution (4).

1-7-Diméthyl 2-Amino 6-Oxypurine
Diméthylguanine

Obtenue par E. Fischer (5) en chauffant la 1-7-diméthyl 6-oxy 2-chloropurine avec l'ammoniaque à 18 °/₀ à 135°.

Elle cristallise avec deux molécules d'eau en aiguilles fusibles à 343-345°. Ses sels sont solubles dans l'eau.

Oxydée par $HCl + ClO^3K$, elle donne la méthylguanidine. Elle se distingue de ses isomères par sa grande solubilité dans l'eau.

(1) E. Fischer, Berichte, 30, 2411.
(2) Zeits, f. phys. Ch. 26, 389.
(3) *Ibid*, 28, 60.
(4) Berichte, 30. 2413.
(5) Berichte, 30, 2413.

Elle est insoluble dans les alcalis, ce qui fait supposer qu'elle ne contient pas de groupement iminé. Les alcalis étendus la décomposent immédiatement à chaud (1).

6-Amino 2-Oxypurine

E. Fischer l'a préparée en chauffant la 2-8-dichloradénine avec l'alcoolate de sodium; on obtient ainsi la 6-amino 2-éthoxy 8-chloropurine qui, réduite par $IH + PH^4I$ donne la 6-amino 2-oxypurine (2).

Poudre blanche, microcristalline, insoluble dans l eau et l'alcool, soluble dans les acides minéraux en formant des sels peu solubles dans l'eau.

Son aspect physique la fait ressembler à la guanine, mais elle s'en différencie par l'action du chlore ($HCl + ClO^3K$) qui la décompose sans production de guanidine.

3-7-Diméthyl 6-Amino 2-Oxypurine

Ce composé est intéressant, parce qu'il constitue l'un des termes de passage dans la synthèse de la théobromine par Fischer.

On l'obtient en traitant la 3-7-diméthyl 6-amino 2-oxy 8-chloropurine par l'acide iodhydrique et l'iodure de phosphonium.

Aiguilles contenant trois molécules d'eau, fondant vers 380° en brunissant. Elle se dissout difficilement dans la plupart des dissolvants. Ses sels sont en aiguilles solubles dans l'eau bouillante. Traitée par l'azotite de sodium en solution sulfurique, elle donne la théobromine.

6-Amino 8-Oxypurine

Préparée par Fischer et Ach en chauffant la 8-oxy 2-6-dichloropurine avec l'ammoniaque alcoolique à 150°, et réduisant l'amino-oxychloropurine qui prend ainsi naissance (3).

(1) Berichte, 31, 3270.
(2) Berichte, 30, 2245.
(3) Berichte, 30, 2208.

Aiguilles incolores peu solubles dans l'eau, donnant des sels cristallisés.

La base réduit le nitrate d'argent ammoniacal, ce qui la distingue de son isomère, la 6-amino 2-oxypurine ; comme elle, elle ne donne pas de guanidine par traitement avec HCl additionné de ClO^3K.

L'acide azoteux la transforme en 6-8-dioxypurine.

2-Amino 6-8-Dioxypurine

Préparée par E. Fischer, en traitant la bromoguanine par l'acide chlorhydrique à 130°.

Cet auteur l'avait déjà obtenue, en partant du composé désigné par Traube sous le nom d'acide imidopseudo-urique, que ce dernier a préparé en partant de la guanidine. L'acide chlorhydrique bouillant déshydrate ce corps en donnant la 2-amino 6-8-dioxypurine.

$$
\begin{array}{lcl}
\begin{array}{rcl}
 & HAz = CO & \\
 & | \quad\quad | & \\
H^2Az - C & & C - AzH \\
 & \| \quad\quad \| & \quad \diagdown \\
 & Az - CAzH^2 & CO^2H
\end{array}
& = H^2O + &
\begin{array}{rcl}
 & HAz - CO & \\
 & | \quad\quad | & \\
H^2AzC & & C - AzH \diagdown \\
 & \| \quad\quad \| & \quad\quad > CO \\
 & Az - C - AzH \diagup &
\end{array}
\end{array}
$$

Poudre cristalline, se décomposant au-dessus de 380°, peu soluble dans l'eau, soluble dans les acides minéraux à chaud en formant des sels, soluble dans les alcalis.

Traitée par HCl + ClO^3K, elle se transforme en guanidine.

6-Amino 2-8-Dioxypurine

Préparée par E. Fischer, en chauffant la 6-amino 8-oxy 2-chloropurine avec l'acide chlorhydrique à 120°, pendant 3 heures (1). Elle se décompose au-dessus de 360°.

Paillettes solubles dans les alcalis, peu solubles dans l'eau et les acides minéraux. L'acide azotique concentré et la potasse bouillante la décomposent rapidement. L'acide chlorhydrique et le chlorate de potasse l'oxydent, mais sans donner de la guanidine. Ce fait, qui

(1) Berichte, 30, 2238.

établit sa structure en démontrant qu'il n'y a pas de AzH^2 en position 2, a été utilisé aussi pour la connaissance de celle de l'adénine dont elle dérive.

7-Méthyl 6-Amino 2-8-Dioxypurine

S'obtient en chauffant la 7-méthyl 6-amino 8-oxy 2-chloropurine avec de l'acide chlorhydrique à 130° (1).

Paillettes rhombiques contenant une molécule d'eau, fusibles à 320°, solubles dans l'ammoniaque et les alcalis, peu solubles dans l'eau et l'alcool. Elle ne donne pas la réaction de la murexide.

3-Méthyl 6 Amino 2-8-Dioxypurine

Obtenue récemment par E. Fischer (2) en traitant par l'ammoniaque, la méthyldioxychloropurine qui dérive de l'acide ζ-méthylurique.

Poudre cristalline se décomposant sans fondre, très peu soluble dans l'eau ; c'est une base faible, elle se combine avec les acides comme avec les alcalis.

9-Phényl 6-Amino 2-8-Dioxypurine

Préparée par E. Fourneau (3), en chauffant la 9-phényl 6-amino 2-8-dichloropurine avec l'acide chlorhydrique. Elle se forme encore par l'action de l'ammoniaque sur la 9-phényl 6-chloro 2-8-dioxypurine.

Oxydée par l'acide chlorhydrique et le chlorate de potasse, elle ne donne pas de guanidine, ce qui fixe la place du groupe aminé.

3-7-Diméthyl 6-Amino 2-8-Dioxypurine

C'est un des termes de passage dans la synthèse de la théobromine.

(1) Berichte, 31, 115.

(2) Berichte, 32, 2740 (1899).

(3) Berichte, 34, 114 (1901).

On l'obtient (1) en traitant la diméthyl dioxychloropurine par l'ammoniaque en solution aqueuse à 130°.

Poudre cristalline, qui se décompose sans fondre. Les sels sont bien cristallisés.

Chauffée avec l'oxychlorure de phosphore, elle donne la diméthylaminooxychloropurine. Oxydée par un mélange d'acide chlorhydrique et de chlorate de potasse, elle ne donne pas de méthylguanidine ce qui détermine sa constitution.

7-Méthyl 8-Amino 2-6-Dioxypurine

Ce composé a été préparé en partant de la 7-méthyl trichloropurine que l'on traite par l'ammoniaque. On a ainsi la 7-méthyl 8-amino 2-6-dichloropurine. Ce composé, traité par l'acide chlorhydrique concentré à 130°, donne la 7-méthyl 8-amino 2-6-dioxypurine (2).

Ce corps se décompose sans fondre au-dessus de 300°, il est peu soluble dans l'eau, soluble dans les acides et les alcalis en formant des sels. La position du groupe aminé résulte des relations de ce composé avec la 7-méthyl 8-aminopurine qui dérive du même composé dichloré. La base ne donne pas la réaction de la murexide.

1-3-7-Triméthyl 8-Amino 2-6-Dioxypurine
Aminocaféine

Ce fut le premier dérivé aminé de la série purique qui ait été obtenu synthétiquement par E. Fischer (3) On l'obtient par l'action de l'ammoniaque à 130° sur la bromocaféine. Elle fond et distille sans décomposition ; elle est très peu soluble dans l'eau et l'alcool, soluble dans l'acide chlorhydrique concentré, d'où l'eau la précipite de nouveau.

En substituant à l'ammoniaque diverses bases organiques,

(1) Berichte, 30, 1840.
(2) Berichte, 30, 1858.
(3) Ann. de Ch. et Ph., 215, 265.

L. Cramer (1) a obtenu les dérivés méthylaminé, éthylaminé, hydrazinique, benzhylhydrazinique, azoïmidé, ainsi que des produits contenant l'aniline, la nitrosoaniline, la benzoylaniline, la p. toluidine, l'o. toluidine, la m. xylidine.

2-6-Diamino 8-Oxypurine

A été obtenue par Fischer, en chauffant la 8-oxy 2-6-dichloropurine avec l'ammoniaque en solution aqueuse à 150° (2).

Paillettes blanches fusibles à 380°. Elle est très difficilement soluble dans l'eau et ne possède pas de point de fusion. Elle se distingue des amino-dioxypurines par sa plus grande basicité et, par suite, par la plus grande stabilité de ses sels.

2-Amino 6-Oxy 8-Bromopurine = Bromoguanine

S'obtient par dissolution de la guanine dans 10 fois son poids de brome froid (Fischer et Reese) (3).

Poudre cristalline insoluble dans l'eau froide, l'alcool et l'éther. Chauffée, elle se décompose sans fondre ; elle se combine avec les acides minéraux forts, tels que l'acide chlorhydrique.

La bromoguanine se dissout dans l'ammoniaque. Cette solution précipite par le nitrate d'argent ammoniacal et par l'acétate de plomb en donnant des composés cristallisés ; traitée par l'acide azoteux, elle donne la bromoxanthine. Avec l'acide chlorhydrique, elle se transforme en 2-amino 6-8-dioxypurine.

2-Amino 8-Oxy 6-Chloropurine

Préparée par E. Fischer, en réduisant par un mélange d'oxychlorure et de pentachlorure de phosphore, la 2-amino 6-8-dioxypurine (4).

(1) Berichte, 27, 3089.
(2) Berichte, 30, 2217.
(3) Berichte, 21, 242.
(4) Berichte, 31, 2619.

Aiguilles microscopiques, se décomposant sans fondre à haute température, peu solubles dans l'eau et l'alcool, solubles dans les acides dilués.

Par l'acide chlorhydrique elle donne la 2-amino 6-8-dioxypurine.

Avec l'acide iodhydrique et l'iodure de phosphonium, elle donne le composé iodé correspondant. Cette réaction est exceptionnelle et devrait donner, suivant la marche générale, la 2-amino 8-oxypurine; il n'en est rien, et, à plus haute température, le corps est entièrement décomposé.

2-Amino 8-Oxy 6-Iodopurine

Poudre cristalline incolore, très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'ammoniaque. Ses propriétés la rapprochent du dérivé chloré, dont elle se distingue cependant par son insolubilité et sa difficulté à cristalliser.

7-Méthyl ?-Hydrazino ?-Chloropurine

$$C^6H^4Az^4Cl — AzH — AzH^2$$

Préparée par E. Fischer, en traitant par une solution aqueuse étendue d'hydrazine la 7-méthyl 2-6-dichloropurine.

La base n'a pas de point de fusion, elle se dissout dans très peu d'eau bouillante et réduit la liqueur de Fehling.

Hydrazo-Méthylchloropurine

$$C^6H^4Az^4Cl — AzH — AzH — ClAz^4H^4C^6$$

Se forme dans la préparation du composé précédent, quand on emploie des quantités correspondantes des deux composants. On l'obtient en faisant réagir la 7-méthylhydrazinochloropurine décrite ci-dessus, sur une deuxième molécule de 7-méthyl 2-6-dichloropurine.

Elle est peu soluble dans l'eau, soluble dans les alcalis.

6-Amino 2-Oxy 8-Chloropurine

Se forme quand on fait agir l'acide chlorhydrique à 20 % sur la 6-amino 2-8-dichloropurine (1). Ce composé n'a pas été isolé à l'état de pureté; mais réduit, il donne la 6-amino 2-oxypurine, ce qui fixe sa constitution.

6-Amino 2-Ethoxy 8-Chloropurine

E. Fischer l'a obtenue en chauffant la 6-amino 2-8-dichloropurine avec deux parties d'alcool absolu et une partie de sodium.

Aiguilles blanches fusibles avec décomposition vers 275-280°. Par l'acide iodhydrique et l'iodure de phosphonium, elle se transforme en 6-amino 2-oxypurine.

3-7-Diméthyl 6-Amino 2-Oxy 8-Chloropurine

Se forme par l'action prolongée de l'oxychlorure de phosphore à 170° sur la 3-7-diméthyl 6-amino 2-8-dioxypurine (2).

Aiguilles contenant trois molécules d'eau, se décomposant sans fondre. Elle est peu soluble dans l'eau froide. Ce composé, réduit par l'acide iodhydrique et l'iodure de phosphonium, donne la 3-7-diméthyl 6-amino 2-oxypurine.

6-Amino 8-Oxy 2-Chloropurine

S'obtient en chauffant à 150° une partie de 8-oxy 2-6-dichloropurine avec 25 parties d'ammoniaque saturée à 0° (3).

Aiguilles blanches se décomposant à plus de 360°, peu solubles dans l'alcool et les acides minéraux, mais facilement solubles dans les alcalis.

(1) Berichte, 30. 2242.
(2) Berichte, 30. 1839.
(3) Berichte, 30, 2214.

L'acide azotique concentré la décompose à chaud. Avec l'acide iodhydrique et l'iodure de phosphonium, elle donne la 6-amino 8-oxypurine. L'oxychlorure de phosphore la transforme en dichloradénine (1). L'acide chlorhydrique à 125° donne la 6-amino 2-8-dioxypurine.

7-Méthyl 6-Amino 8-Oxy 2-Chloropurine

Préparée par F. Fischer, en traitant la 7-méthyl 8-oxy 2-6-dichloropurine, par l'ammoniaque alcoolique à 150° (2).

Elle cristallise dans l'ammoniaque diluée en paillettes qui se décomposent, sans fondre, à haute température, solubles dans 1400 parties d'eau bouillante et 1000 parties d'alcool chaud. Elle se combine avec les acides minéraux et se dissout assez facilement dans les alcalis.

9-Méthyl 6-Amino 8-Oxy 2-Chloropurine

S'obtient en traitant par l'ammoniaque alcoolique la 9-méthyl 8-oxy 2-6-dichloropurine.

Cette substance n'a pas de point de fusion ; elle brunit au-dessus de 360° ; elle est peu soluble dans l'eau et l'alcool, assez soluble dans les alcalis. La solution ammoniacale précipite le nitrate d'argent.

9-Phényl 6-Amino 8-Oxy 2-Chloropurine

On l'obtient (3) comme pour les dérivés méthylés, par l'action de l'ammoniaque sur la 9-phényl 8-oxy 2-6-dichloropurine à 140-150° ; il y a en même temps formation de la 9-phényl 2-amino 8-oxy 6-chloropurine ; on sépare les deux composés grâce à leur différence de solubilité dans l'acide chlorhydrique.

Fusible à 345°. Par l'action de l'oxychlorure de phosphore elle se transforme en 9-phényl 6-amino 2-8-dichloropurine.

(1) Berichte, 31, 104.
(2) Berichte, 31, 109.
(3) F. Fourneau, Berichte 34. 177 (1901).

9-Phényl 2-Amino 8-Oxy 6-Chloropurine

Se forme dans la préparation du composé précédent.

Fusible à 350°. Elle se différencie surtout de son isomère par sa plus grande solubilité dans l'alcool, l'acide acétique, l'acide chlorhydrique et l'ammoniaque alcoolique. Sa structure est démontrée par sa transformation sous l'action de l'acide chlorhydrique en 9-phényl 2-amino 6-8-dioxypurine, composé qui, par oxydation, donne de la guanidine.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LE GROUPE DES AMINO-OXYPURINES

Les amino-oxypurines s'obtiennent synthétiquement :

1° Par l'action de l'ammoniaque sur les oxypurines halogénées :

$$R \begin{smallmatrix} = O \\ - Cl \end{smallmatrix} + AzH^3 = HCl + R \begin{smallmatrix} = O \\ - AzH^2 \end{smallmatrix}$$

2° Par l'action des alcalis sur les aminopurines halogénées :

$$R <^{AzH^2}_{Cl} + KOH = R <^{OH}_{AzH^2} + KCl$$

Quand le groupement aminé du corps primitif est en position 6, le composé subit dans cette réaction une transposition moléculaire qui a pour effet de ramener le radical AzH^2 en position 2.

Les amino-oxypurines sont des composés d'autant moins basiques qu'ils sont plus riches en oxygène ; comme conséquence, les sels des amino-dioxypurines présentent peu de stabilité.

Au contraire, la seule diamino oxypurine qui ait été obtenue (2-6-diamino 8-oxypurine) possédant deux radicaux aminés pour un seul atome d'oxygène présente une basicité assez énergique qui entraîne la stabilité de ses sels.

Les amino-oxypurines qui ont leur radical AzH^2 en position 2, traitées par l'acide chlorhydrique et le chlorate de potasse, donnent seules de la guanidine.

Les chlorures de phosphore attaquent avec une grande facilité l'atome d'oxygène en position 8 ; ainsi la 3-7-diméthyl 6-amino 2-8-dioxypurine donne la 3-7-diméthyl 6-amino 2-oxy 8-chloropurine.

Les amino-monoxypurines qui ont leurs deux substituants en position 2 et 6 donnent la réaction de la murexide.

Toutes les amino dioxypurines donnent cette même réaction, les trois substitutions étant évidemment en position 2, 6 et 8.

CHAPITRE V

THIOPURINES

La substitution du soufre à l'oxygène, si fréquente dans les autres branches de la chimie organique, a été obtenue par E. Fischer, avec les composés puriques. Cet auteur a constaté que les composés sulfurés présentent une très grande analogie avec les composés oxygénés correspondants ; toutefois, par suite de l'action qu'exerce sur eux l'iodure de méthyle, Fischer a été conduit à adopter pour la représentation de la structure de ces corps la formule contenant le sulfhydrile HS au lieu de la forme cétonique qu'il préfère donner aux composés oxygénés.

Ainsi la trithiopurine correspondant à l'acide urique aura pour formule :

```
      Az = CSH
      |     |
   HSC     C — AzH\
      ||    ||       >CSH
      Az — C  —  Az//
```

Pour justifier cette formule il suffit de considérer que sous l'action des acides minéraux les méthylthiopurines qui ont leur radical alcoolique dans le noyau alloxanique mettent en liberté du mercaptan ; ce fait tend à démontrer que le radical alcoolique se trouve déjà uni au soufre dans la molécule du composé purique.

On n'a préparé encore qu'un petit nombre de ces composés ; en outre, chez certains d'entre eux, l'oxygène n'est que partiellement remplacé par le soufre, de sorte que ces corps constituent des oxythiopurines.

On peut concevoir enfin l'existence des dérivés halogénés; mais, par suite du mode de préparation des thiopurines simples, qui n'exige pas le passage par ces composés halogénés, on n'en a obtenu encore qu'un seul.

On n'a pas pu préparer jusqu'à ce jour de monothiopurine ni de dithiopurine simple, mais on a obtenu un certain nombre de leurs dérivés méthylés.

DÉRIVÉS DES MONOTHIOPURINES

7-Méthyl 2-Thiopurine

Elle a été obtenue par E. Fischer (1), en traitant la 7-méthyl 2-iodopurine par du sulfhydrate de potassium. Elle cristallise dans l'eau en paillettes jaunes fusibles, en se décomposant vers 295°.

7-Méthyl 6-Thiopurine

E. Fischer l'a préparée (2) en partant de la 7-méthyl 2-6-dichloropurine.

On dissout à froid ce composé dans une solution aqueuse normale de sulfhydrate de potassium. Dès que le dégagement d'hydrogène sulfuré a cessé, on sursature par l'acide chlorhydrique et on lave à l'eau ; on obtient ainsi la 7-méthyl 6-thio 2-chloropurine qui, réduite par un mélange d'acide iodhydrique et d'iodure de phosphonium, donne la 7-méthyl 6-thiopurine.

On l'obtient de la même façon en partant de la 7-méthyltrichloropurine.

Masse cristalline renfermant une molécule d'eau ; fusible à 310-311°, peu soluble dans l'eau, soluble dans les alcalis en formant des sels. La méthylthiopurine ne donne pas la réaction de la murexide.

La position du soufre en 6 est démontrée par ce fait que, oxydée par AzO^3H de D. 1.16, elle donne la 7-méthyl 6-oxypurine.

(1) Berichte, 31, 2555.

(2) Berichte, 31, 432,

7-Méthyl 6-Méthylthiopurine

```
Az = CSCH³
|    |
HC   C — Az.CH³\
||   ||         >CH
Az — C ——— Az//
```

Ce composé s'obtient en chauffant le précédent avec de l'iodure de méthyle et de la potasse.

Aiguilles fusibles à 212°, solubles dans l'acide chlorhydrique dilué, peu solubles dans l'eau et les alcalis.

Par ébullition avec les acides minéraux, acide chlorhydrique ou sulfurique, on observe la formation de mercaptan. Ce fait important démontre que dans les thiopurines les radicaux alcooliques sont unis au soufre.

6-Méthyl 8-Thiopurine

Ce composé a été obtenu par S. Gabriel et J. Colman, au cours de leurs travaux sur la préparation de la 6-méthylpurine. Il se forme en faisant réagir sur la 6-méthyl 2-6-diaminopurine la thiourée à 230-235°.

```
Az = C — CH³                                   Az = C — CH³
|    |              H²Az\                      |    |
HC   C — AzH² +          >CS = 2AzH³ + HC     C — AzH\
||   ||             H²Az/                      ||   ||     >CS
Az — C — AzH²                                  Az — C — AzH/
```

Aiguilles blanches, solubles dans l'alcool ou l'eau à chaud, insolubles dans les alcalis.

Elle donne des sels avec les acides minéraux. Son chlorhydrate forme des sels doubles avec les chlorures d'or et de platine.

DÉRIVÉS DES DITHIOPURINES

7-Méthyl 2-6-Dithiopurine

S'obtient par la même méthode qui donne la 7-méthyl 6-thiopurine, mais en opérant à la température de 100°, ce qui amène le remplacement de 2-atomes d'halogène par 2 sulfhydriles SH.

Poudre cristalline se décomposant sans fondre vers 360°. Avec les alcalis elle donne des sels peu solubles dans l'eau, cristallisés en aiguilles ou en prismes. Elle ne donne pas la réaction de la murexide ou ne la donne que très faiblement.

TRITHIOPURINES

2-6 8-Trithiopurine

C'est le composé sulfuré correspondant à l'acide urique.

La trithiopurine se prépare par l'action d'un excès de sulfhydrate de potassium sur la trichloropurine, à la température de 100°.

$$C^5H.Az^4Cl^3 + 3KHS = 3KCl + C^5HAz^4(HS)^3$$

Masse cristalline jaunâtre se décomposant à haute température, soluble dans les alcalis en formant des sels cristallisés. Son sel ammoniacal précipite une solution de nitrate d'argent.

Par oxydation, soit avec l'acide nitrique, soit par l'acide chlorhydrique et le chlorate de potasse, elle est facilement décomposée, mais ne donne qu'une petite quantité d'alloxane, et on n'observe que faiblement la réaction de la murexide.

7-Méthyl 2-6-8-Trithiopurine

Se forme par l'action du sulfhydrate d'ammoniaque sur la 7-méthyl trichloropurine à la température de 100°

$$C^5Az^4CH^3Cl^3 + 3KHS = 3KCl + C^5Az^4 \begin{matrix} / CH^3 \\ \equiv (HS)3 \end{matrix}$$

Aiguilles jaunâtres peu solubles dans la plupart des dissolvants se décomposant sans fondre vers 320°.

Ses sels sont solubles dans l'eau. Elle est facilement oxydée et détruite par l'acide azotique.

OXYTHIOPURINES

De même que les purines simples halogénées donnent sous l'action du sulfhydrate de potassium des thiopurines, les oxypurines halogénées traitées par le même réactif donneront des composés mixtes qui sont des oxythiopurines.

7-Méthyl 2-Ethoxy 6-Thiopurine

On obtient ce composé en traitant la 7-méthyl 2-chloro 6-thiopurine par l'éthylate de sodium à 100°.

Aiguilles incolores fusibles à 228° avec décomposition, peu solubles dans l'eau, le benzène et l'acétone, solubles dans l'acide acétique et l'alcool bouillant.

Les sels sont cristallisables à l'exception du dérivé argentique. Traitée par l'acide chlorhydrique, elle perd son groupe éthyle et donne le composé suivant :

7-Méthyl 2-Oxy 6-Thiopurine

On traite à chaud par l'acide iodhydrique de D. 1.19, la 7-méthyl 2-éthoxy 6-thiopurine.

Elle cristallise avec une molécule d'eau en aiguilles fondant à 343°, solubles dans l'eau et les alcalis; ses sels sont cristallisés. Ce composé donne la réaction de la murexide.

2-6-Dioxy 8-Thiopurine = Thioxanthine

Préparée au moyen de la bromoxanthine (8-bromo 2-6-dioxypurine) que l'on chauffe avec un excès de sulfhydrate de potassium à 100°.

E. Fischer et H. Tullner l'ont encore obtenue en traitant par l'acide chlorhydrique à 20% le sel ammoniacal de l'acide thiopseudo-urique.

$$CO<\begin{matrix}AzH - CO\\AzH - CO\end{matrix}> CH - AzH - C\begin{matrix}\diagup SH.AzH^3\\ \diagdown\!\!\diagdown AzH\end{matrix}$$

$$+ HCl = AzH^4Cl + H^2O + CO\begin{matrix}\diagup AzH - CO \\ \quad\quad\quad\quad | \\ \quad\quad\quad\quad C - AzH\diagdown \\ \quad\quad\quad\quad \| \quad\quad\quad >CS \\ \diagdown AzH - C - AzH\diagup\end{matrix}$$

Elle cristallise avec une molécule d'eau sous forme d'une poudre lourde qui fond en se décomposant, peu soluble dans l'eau, soluble dans les alcalis.

Sous l'action de l'acide carbonique, ses sels neutres se transforment en sels acides correspondants. Comme sa formule le laisse prévoir, elle donne aisément la réaction de la murexide.

1-3-7-Triméthyl 2-6-Dioxy 8-Thiopurine

Fischer, qui a préparé ce composé l'a dénommé thiocaféine (1). On l'obtient en chauffant une partie de chlorocaféine avec 15 parties d'une solution de sulfhydrate de potassium pendant plusieurs heures au bainm-arie.

Aiguilles incolores, fusibles à 316° en se volatilisant faiblement. En solution dans l'acide chlorhydrique, le nitrite de sodium la transforme en caféine.

7-Méthyl 6-Thio 2-Chloropurine

Se forme, ainsi qu'on l'a vu, par l'action, à la température ordinaire, du sulfhydrate de potassium sur la 7-méthyl 2-6-dichloropurine.

Elle cristallise dans l'alcool en aiguilles jaunes, peu solubles dans la plupart des dissolvants, sauf les alcalis dilués. Les sels alcalins sont bien cristallisés et solubles dans l'eau.

(1) Berichte, 32. 477.

La chaleur la décompose vers 250° ; l'acide azotique l'oxyde facilement.

L'acide chlorhydrique, concentré et chaud, la transforme en un mélange de méthyloxythiopurine et de méthyldioxypurine (heteroxanthine).

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LE GROUPE DES THIOPURINES

Les thiopurines sont obtenues par l'action du sulfhydrate de potassium en solution aqueuse sur les dérivés halogénés correspondants :

$$R.\,Cl + KHS = KCl + R.\,HS$$

La réaction se produit plus facilement que pour la préparation des oxypurines par les alcalis.

Quand on opère à la température ordinaire sur un composé dichloré, un seul atome est remplacé par SH. Sous l'action de la chaleur (100°), les deux atomes d'halogène sont remplacés et on obtient une dithiopurine.

Les thiopurines sont des substances colorées en jaune, présentant dans leurs propriétés de grandes analogies avec les oxypurines. Les méthylthiopurines, décomposées par les acides minéraux, donnent du mercaptan, ce qui conduit à adopter, pour leur formule de structure, la forme R.CSX, dérivée de R.CSH, dans laquelle l'hydrogène est soudé non pas à l'azote, comme dans les oxypurines, mais au soufre, lui-même supporté par le carbone.

Les thiopurines simples, oxydées par l'acide chlorhydrique et le chlorate de potasse, ne donnent que faiblement la réaction de la murexide.

CHAPITRE VI

HYDRO-OXYPURINES

Thomas B. Baillie et Julius Tafel ont découvert (1) que, lorsqu'on soumet à l'action d'un courant électrique certains composés amidés, dissous dans l'acide sulfurique d'une concentration déterminée, ces corps subissent une réduction partielle en échangeant un atome d'oxygène contre deux atomes d'hydrogène ; les amides sont ainsi transformés en amines ; cette réaction, qui s'applique à tous les composés de ce genre contenant un noyau benzénique ou un groupement cyclique pouvant jouer un rôle analogue, est aussi une propriété des composés puriques contenant deux ou trois atomes d'oxygène.

Par suite de la substitution de deux atomes d'hydrogène à un atome d'oxygène, le noyau purique subit une addition d'hydrogène et les composés qui prennent naissance sont des purines hydrogénées et oxygénées qui doivent porter le nom d'hydro-oxypurines.

Pour l'électrolyse, on se sert de vases poreux et d'électrodes en plomb ; l'intensité moyenne du courant varie avec le composé à réduire ; l'opération est effectuée en général entre 0° et 35°.

Le composé purique est dissous ordinairement dans l'acide sulfurique à 60 °/₀ et la durée de l'opération est de quelques heures.

2-Oxy 1-6-Dihydropurine = Désoxyxanthine

```
HAz — CH²
 |     |
OC     C — AzH\
 |     ||       >CH
HAz — C  — Az//
```

(1) Berichte, 32, 168 (1899).

Pour préparer la désoxyxanthine (1), on dissout la xanthine dans l'acide sulfurique à 75 % et on la soumet à l'action d'un courant électrique à une température inférieure à 12°. La liqueur de réduction qui contient la désoxyxanthine à l'état de sulfate est diluée avec de l'eau glacée, puis neutralisée par l'ammoniaque. La désoxyxanthine se précipite sous forme d'aiguilles blanches contenant une molécule d'eau ; elle devient anhydre à 107° et se décompose sans fondre au-dessus de 250°. Elle est soluble dans l'eau chaude, moins soluble dans l'alcool.

La solution aqueuse de désoxyxanthine a une réaction faiblement alcaline ; elle précipite par addition de chlorure mercurique, de nitrate d'argent de même qu'avec l'acide phosphotungstique, l'acide phosphomolybdique, le sulfate de cuivre.

La désoxyxanthine se dissout dans les acides minéraux et les alcalis. Elle possède des propriétés réductrices vis-à-vis du permanganate de potasse, qu'elle décolore à froid ; elle réduit également le nitrate d'argent ammoniacal et le bioxyde de plomb en solution acétique. En solution éthérée elle fixe le brome en donnant naissance à un dérivé bromé d'aspect résineux.

3-Méthyl 2-oxy 1-6-dihydropurine

```
      HAz — CH²
       |     |
      OC     C — AzH\
       |     ||       >CH
   CH³Az — C  —  Az//
```

La 3-méthylxanthine en solution sulfurique à 50 %, réduite à la température de 12° avec un courant de 120 ampères, donne le sulfate de 3-méthyl 2-oxy 1-6-dihydropurine, que l'on décompose par la baryte (2).

Prismes ou aiguilles contenant une molécule d'eau, anhydres à 100° se décomposant sans fondre vers 210-220°. La 3-méthyldésoxy-

(1) J. Tafel et B. Ach. Berichte, 34, 1165 (1901).

(2) J. Tafel. Berichte, 34. 1181 (1901).

xanthine est soluble dans les acides et les alcalis, peu soluble dans l'alcool, insoluble dans le chloroforme. Elle réduit le permanganate et précipite le nitrate d'argent, le chlorure mercurique, le sulfate de cuivre, l'iodobismuthate de potassium.

Oxydée par le brome en solution acétique, elle donne le bromhydrate de 2-méthyl 3-oxypurine.

$$\begin{array}{lll} \mathrm{HAz - CH^2} & & \\ \quad | \qquad | & & \\ \mathrm{OC \quad C - AzH} \searrow & & \\ \quad | \qquad \| & \mathrm{CH} & \\ \mathrm{CH^3Az - C - Az} \nearrow & & \end{array} + \mathrm{O} = \mathrm{H^2O} + \begin{array}{lll} \mathrm{Az = CH} & & \\ \quad | \qquad | & & \\ \mathrm{CO \quad C - AzH} \searrow & & \\ \quad | \qquad \| & \mathrm{CH} & \\ \mathrm{CH^3Az - C - Az} \nearrow & & \end{array}$$

C'est là le seul mode de préparation que l'on connaisse encore de cette base.

7-Méthyl 2-Oxy 1-6-Dihydropurine

Désoxy-hétéroxanthine

$$\begin{array}{lll} \mathrm{HAz - CH^2} & & \\ \quad | \qquad | & & \\ \mathrm{OC \quad C - AzCH^3} \searrow & & \\ \quad | \qquad \| & \mathrm{CH} & \\ \mathrm{HAz - C ——— Az} \nearrow & & \end{array}$$

Préparée dans des conditions analogues au composé précédent en partant de l'hétéroxanthine ou 7-méthyl 2-6-dioxypurine (1).

Elle cristallise dans l'eau bouillante en prismes tabulaires peu solubles dans l'alcool et l'eau froide, insolubles dans l'éther, le benzène, le chloroforme, la ligroïne, les alcalis, solubles dans les acides minéraux.

Elle se décompose sans fondre vers 260-264°. Sa solution précipite par addition de nitrate d'argent.

Le dérivé argentique ainsi obtenu subit l'oxydation inverse de la réduction qui l'a produit et se transforme à chaud, en présence d'un excès de nitrate d'argent, en dérivé correspondant de la 7-méthyl 2-oxypurine. Cette oxydation se produit beaucoup plus régulièrement sous l'action du brome ou du bioxyde de plomb en liqueur acétique.

(1) J. Tafel et A. Weinschenk. Berichte 33, 3369 (1900)

3-7-Diméthyl 2-Oxy 1-6-Dihydropurine

Désoxythéobromine

```
      HAz — CH²
       |     |
      OC     C — AzCH³\
       |     ||        >CH
   CH³Az — C ——— Az//
```

On obtient ce composé en dissolvant la théobromine dans l'acide sulfurique à 50 °/₀ et soumettant la liqueur à l'action d'un courant de 120 ampères à la température de 20°. Au bout de deux heures, on étend d'eau, on sature incomplètement par le carbonate de baryum et on précipite le liquide filtré par la soude (1).

Aiguilles renfermant 2 molécules d'eau ; le produit anhydre fond à 215°. Il est facilement soluble dans les dissolvants organiques chauds et les acides minéraux.

La solution aqueuse précipite par divers réactifs en donnant des composés cristallins : picrate, chloroplatinate, chloromercurate. Elle précipite également par l'iodobismuthate de potassium, l'acide phosphomolybdique, le réactif de Bouchardat le réactif de Nessler, le tanin, etc.

Elle donne la réaction de la murexide.

La désoxythéobromine est décomposée par l'eau de baryte avec perte de CO^2.

Oxydée par le brome à la température ordinaire, en solution acétique ou chloroformique, elle se transforme en un mélange de dérivés bromés, d'où l'on peut retirer du bromhydrate de 3-7-diméthyl 2-oxypurine. On arrive au même résultat en l'oxydant par l'acétate d'argent ou le bioxyde de plomb en solution acétique.

(1) J. Tafel. Berichte. 32. 3194 (1899).

1-3-7-Triméthyl 2-Oxy 1-6-Dihydropurine

Désoxycaféine (1)

```
CH³HAz = CH
   |      |
   OC     C — AzCH³
   |      |         >CH
CH³Az  — C ——— Az//
```

Ce composé fut le premier obtenu par la réduction électrolytique des composés puriques.

On le prépare en soumettant la caféine en solution sulfurique à 50 % à l'action d'un courant de 15 ampères à la température de 18°. La réaction est terminée au bout de quatre heures.

La désoxycaféine cristallise avec une molécule d'eau, elle fond à 118°. Anhydre, elle fond, à 147-148°. Elle bout sans décomposition vers 245-248° sous 15-16 mm. Elle se dissout facilement dans l'eau, les dissolvants organiques et l'acide sulfurique concentré.

La solution aqueuse précipite par l'iodo-bismuthate de potassium, l'acide phosphomolybdique, l'iodure de potassium ioduré. Elle réduit le nitrate d'argent et le permanganate de potasse, mais non la liqueur de Fehling.

La désoxycaféine est complètement détruite par les alcalis bouillants ; la baryte en particulier la décompose en CO^2, en acide formique, méthylamine (2 mol.) ammoniaque (1 molécule) et en acide aminé qui paraît être l'acide méthylamino β-oxybutyrique.

```
 O          H
C   — CH — C    — CH³
 OH    |    OH
      AzH — CH³
```

Action des oxydants. — Oxydée par l'oxyde de plomb, elle donne en solution une base hydroxylée quaternaire, la 1-3-7-triméthyl 2-oxy 1-méthylhydroxypurine, correspondant à la formule I, qui

(1) THOMAS B. BAILLIE et J. TAFEL. Berichte. 32. 68.

s'isomérise par la cristallisation en donnant la 1-3-7-triméthyl 2-6-dioxy, 1-6-dihydropurine.

```
        OH
       /
  CH³.Az = CH                          CH³.Az — C<H
I     |     |                              |      |  OH
     OC     C — Az.CH³           II       OC     C — Az.CH³
      |     ||       >CH                   |     ||        >CH
  CH³Az — C ——— Az//                  CH³Az — C ——— Az//
```

Cette dernière formule paraît démontrée par ce fait que la base ne fixe pas l'acide carbonique et que la chaleur la transforme en caféine et désoxycaféine.

$$2\,C^8H^{12}Az^4O^2 = C^8H^{10}Az^4O^2 + C^8H^{12}Az^4O + H^2O$$

En outre, on l'a reproduite par l'action de l'iodure de méthyle et de la potasse sur la 3-7-diméthyl 2-oxypurine dans l'alcool méthylique.

Le brome ne réagit pas d'une façon nette sur la désoxycaféine en solution aqueuse. En solution chloroformique, acétique ou éthérée, on obtient un produit sirupeux, qui cristallise au contact d'un peu d'alcool et constitue vraisemblablement le bromhydrate de la 3-7-diméthyl 1-méthylbromo 2-oxypurine.

Traitée par le chlorate de potassium et l'acide chlorhydrique, elle donne la réaction de la murexide.

3-7-Diméthyl 2-Oxy 1-Méthylhydroxypurine

```
 CH³
 OH >Az = CH
      |     |
     OC     C — AzCH³
      |     ||       >CH
  CH³Az — C ——— Az//
```

Ce composé s'obtient par l'action des oxydants sur la désoxycaféine.

On l'obtient encore en traitant par les alcalis la 3-7-diméthyl 2-oxy 1-méthylbromopurine.

Elle se forme aussi quand on chauffe la 3-7-diméthyl 2-oxypurine avec l'iodure de méthyle et l'alcool méthylique.

Ce composé paraît bien répondre à la formule ci-dessus ; les réactions de la solution aqueuse montrent, en effet, que c'est une base ammoniacale très forte et les propriétés de ses sels ne laissent aucun doute sur sa nature d'ammoniaque quaternaire.

Par évaporation de la solution, on obtient des cristaux qui paraissent constituer le carbinol isomérique, qui résulte du passage de l'oxhydrile de l'azote sur le carbone.

Ce corps cristallise dans l'eau chaude avec deux molécules d'eau. Il fond à 167° en se décomposant, et se dissout facilement dans l'alcool, mais difficilement dans les autres liquides organiques. La solution est alcaline au tournesol, mais non à la phénolphtaléine.

Ses solutions réduisent le nitrate d'argent et précipitent en rouge par le chlorure ferrique, en bleu clair par le sulfate de cuivre, en rouge brun par l'iodobismuthate de potassium et le réactif de Nessler, en brun clair par le tanin et en jaune pâle par l'acide phosphomolybdique.

Elle donne des sels qui, comme le chlorure, le bromure, le picrate, se décomposent vers 225°-250°. Le chloraurate cristallise en paillettes hexagonales peu solubles dans l'eau, qui servent à identifier la base.

La 3-7-diméthyl 2-oxy 1-méthylhydroxypurine, chauffée vers 180° dans un courant d'hydrogène, se dédouble en eau, CO^2 et caféine.

2-8-Dioxy 1-6-Dihydropurine

Purone

```
HAz — CH²
 |     |
OC     C — AzH\
 |     ||       >CO
HAz —  C — AzH/
```

Ce produit s'obtient par la réduction électrolytique de l'acide urique (1). Pour le préparer on dissout l'acide urique cristallisé

(1) J. Tafel, Berichte, 34, 258.(1901),

dans l'acide sulfurique à 50 % et on le réduit au moyen d'un courant de 120 ampères à la température de 5 à 8°. On verse ensuite le produit sur de la glace, on neutralise, par du carbonate de baryum puis par l'hydrate de baryte pour saturer exactement tout l'acide sulfurique, et la liqueur filtrée est évaporée à sec au bain-marie.

En opérant dans les conditions décrites ci-dessus on obtient de la purone à peu près pure ; mais si la température s'élève vers 12 à 15°, le produit formé s'isomérise et est souillé *d'isopurone* que l'on sépare par des cristallisations répétées dans l'eau bouillante. De même, si l'intensité du courant diminue ou qu'on opère en présence d'acide sulfurique assez concentré (80 %), on observe la formation d'acide *désoxypseudo-urique* ou *tétrahydro-urique.*

```
     AzH — CH²
    /       |
CO          CH — AzH — CO — AzH²
    \       |
     AzH — CO
```

La purone cristallise en aiguilles très peu solubles dans l'eau et les alcalis qui brunissent et se décomposent au-dessus de 250°.

Chauffée avec un alcali, elle se transforme en isopurone, qui est le composé isomère contenant l'oxygène sous forme d'oxhydrile.

```
  HAz — CH²
   |     |
 OHC     C — AzH\
  ||     ||      >COH
  Az  —  C  — Az//
```

La purone ne se combine pas aux acides ; elle ne donne pas de coloration avec le perchlorure de fer ; elle ne décolore pas le permanganate de potasse, ni l'eau de brome à froid et ne réduit le chlorure cuivrique qu'à chaud.

L'acide sulfurique à 50 % l'isomérise d'abord, et la décompose ensuite en produisant une coloration rouge cerise. L'anhydride acétique bouillant fournit un mélange de produits sirupeux et de dérivés de l'isopurone. L'eau de baryte bouillante décompose la purone avec élimination d'une molécule d'ammoniaque et deux molécules d'acide carbonique.

L'oxydation par l'acide azotique n'a permis d'isoler aucun produit défini ; par l'acide chlorhydrique et le chlorate de potasse, on obtient la réaction de la murexide.

Isopurone

$$
\begin{array}{lllll}
\text{HAz} & - & \text{CH}^2 & & \\
| & & | & & \\
\text{OHC} & & \text{C} - \text{AzH} & \diagdown & \\
\| & & \| & & >\text{COH} \\
\text{Az} & - & \text{C} - \text{Az} & /\!\!/ &
\end{array}
$$

L'isopurone se forme dans la préparation de la purone quand la température s'élève vers 12-15°.

On l'obtient plus facilement en isomérisant la purone par chauffage au bain-marie avec cinq parties d'une solution de soude à 10 %. On neutralise ensuite par l'acide chlorhydrique et on fait cristalliser dans l'eau bouillante.

L'isopurone se présente soit en grains, soit en aiguilles assez solubles dans l'eau bouillante (1 : 10 environ). Elle est à peu près insoluble dans les dissolvants organiques ainsi que dans l'ammoniaque et les carbonates alcalins, mais elle se dissout facilement dans les alcalis fixes et la baryte.

L'isopurone réduit immédiatement le permanganate, l'eau de brome, les sels de cuivre et d'argent.

L'acide sulfurique à 50 % la colore en rouge cerise et le chlorure ferrique en brun violet.

Elle se combine avec les acides minéraux concentrés, en donnant des sels cristallisés, mais qui sont ordinairement décomposés par l'eau.

L'anhydride acétique bouillant décompose partiellement l'isopurone en donnant un dérivé hexacétylé $C^{16}H^{22}O^7Az^4$ qui aurait la constitution suivante :

$$
\begin{array}{lll}
\text{CH}^3 - \text{CO} - \text{Az} & - & \text{CH}^2 \\
\quad\quad\quad\quad\quad\quad | & & | \\
\quad\quad\quad\quad\quad\;\; \text{OC} & & \text{CH} - \text{Az} = (\text{COCH}^3)^2 \\
\quad\quad\quad\quad\quad\quad | & & | \\
\text{CH}^3 - \text{CO} - \text{Az} & - & \text{CH} - \text{Az} = (\text{COCH}^3)^2
\end{array}
$$

La formation de ce corps est exprimée par la formule suivante :

$$C^5H^8Az^4O^2 + 3C^4H^6O^3 = C^{10}H^{22}O^7Az^4 + CO^2 + 2H^2O$$

L'isopurone est complètement décomposée par l'acide chlorhydrique à 120°, en vase clos, en acide carbonique et ammoniaque.

3-Méthyl 2-8-Dioxy 1-6-Dihydropurine

```
    HAz = CH²
     |     |
    OC     C — AzH\
     |     ||      >CO
CH³Az  —   C — AzH/
```

On a obtenu (1) deux composés répondant à la formule ci-dessus, qui dérivent des deux acides 3-méthylurique isomères désignés par Fischer sous le nom d'acide δ et ζ-méthylurique.

L'acide δ-méthylurique est réduit en solution dans l'acide sulfurique à 70 °/₀ au moyen d'un courant de 120 ampères ; l'opération dure trois heures.

Cette δ-méthylpurone cristallise en aiguilles qui fondent vers 250° et se décomposent au-dessus de 260° ; peu solubles dans l'eau, les acides et les alcalis.

La ζ-méthylpurone est obtenue par un procédé identique en opérant dans l'acide sulfurique à 70 °/₀ ; elle présente les mêmes propriétés que son isomère, sauf la solubilité dans l'eau, qui est un peu moindre.

Ces méthylpurones s'isomérisent en donnant la 3-méthylisopurone, qui est plus soluble dans l'eau que les composés précédents et cristallise en aiguilles flexibles contenant deux molécules d'eau ; elle est colorée en brun violet par le perchlorure de fer.

1-3-Diméthyl 2-8-Dioxy 1-6-Dihydropurine

```
CH³Az — CH²
    |     |
   OC     C — AzH\
    |     ||      >CO
CH³Az  —  C — AzH/
```

(1) J. Tafel. Berichte, 34, 280 (1901).

Se forme par réduction électrolytique de l'acide diméthylurique correspondant en solution dans l'acide sulfurique à 75 °/₀.

Elle se présente en grains cristallins, fusibles vers 240° en se décomposant; solubles surtout dans l'alcool méthylique. Elle s'isomérise dans les mêmes conditions que ses homologues inférieurs, et la diméthylisopurone qui prend naissance se colore en brun violet par le perchlorure de fer.

3-9-Diméthyl 2-8-Dioxy 1 6-Dihydropurine

```
      HAz —CH²
       |     |
      OC     C ——— Az\
       |     ||        >CO
  CH³Az — C —AzCH³/
```

Cet isomère s'obtient de la même manière que le composé précédent (1). Il constitue une masse cristalline insoluble dans le chloroforme, soluble dans l'alcool, l'eau, l'acétone et l'éther acétique. La soude à 10 °/₀ l'isomérise facilement.

7-9-Diméthyl 2-8-Dioxy 1-7-Dihydropurine

```
  HAz — CH²
   |     |
  OC     C — AzCH³\
   |     ||         >CO
  HAz — C — AzCH³/
```

Préparation identique aux composés précédents ; il cristallise dans l'alcool méthylique en prismes brillants.

1-3-7-Triméthyl 2-8-Dioxy 1-6-Dihydropurine

```
  CH³Az — CH²
      |     |
     OC     C — AzCH³\
      |     ||         >CO
  CH³Az — C —— AzH/
```

(1) J. Tafel, Berichte, 34, 283.

On prépare ce composé en réduisant électrolytiquement l'acide 1-3-7-triméthylurique, appelé encore hydroxycaféine (1).

On opère dans l'acide sulfurique à 66 °/₀ avec un courant qui varie de 15 jusqu'à 120 ampères et une température de 23 à 26°. Suivant l'intensité du courant, l'opération varie de 2 heures et demie à 4 heures.

La 1-3-7-triméthylpurone cristallise en aiguilles fusibles à 209°, solubles dans la moitié de leur poids d'eau chaude, dans 9 parties 5 de chloroforme bouillant, dans l'alcool et l'acide acétique, presque insolubles dans l'éther, le sulfure de carbone et le benzène.

Ce composé ne se combine pas avec les acides ; il ne réduit que lentement le permanganate de potasse et l'eau de brome, il précipite en brun par l'acide iodhydrique iodé, en jaune par le réactif de Nessler. Avec l'acide picrique, il se forme un précipité soluble dans l'eau chaude en se décomposant, dans le chloroforme et l'alcool.

L'eau de baryte bouillante dédouble la 1-3-7 triméthylpurone avec élimination d'anhydride carbonique. L'anhydride acétique la transforme en dérivé monoacétylé qui cristallise en lamelles blanches fusibles à 184°, solubles dans l'eau et l'éther acétique.

Les alcalis et en particulier la soude en solution au 1/10ᵉ, l'isomérisent facilement à chaud en donnant la triméthylisopurone.

On purifie cette dernière base en la lavant avec le chloroforme froid ; elle cristallise dans le chloroforme bouillant en paillettes fusibles à 211-212°. Comme ses homologues inférieurs elle décolore le permanganate de potasse et donne une coloration violacée avec le perchlorure de fer.

1-3-7-9-Tétraméthyl 2-8-Dioxy 1-6-Dichloropurone
Tétraméthylpurone

$$\begin{array}{lcl} CH^3Az - & CH^2 & \\ \quad | & | & \\ \quad OC & C - AzCH^3 & \diagdown \\ \quad | & \| & \quad > CO \\ CH^3Az - & C - AzCH^3 & \diagup \end{array}$$

(1) J. Tafel, Berichte, 34, 285.

Ce corps est obtenu par la réduction de l'acide 1-3-7 9-tétraméthylurique au moyen d'un courant variant de 10 à 120 ampères à une température de — 4° à + 10°. L'opération a une durée de 2 h. 1/2 à 6 heures.

La tétraméthylpurone fond à 170° et distille en se décomposant partiellement. Cristaux solubles dans l'acétone, insolubles dans l'éther.

Elle ne réduit pas le permanganate de potasse.

Le picrate cristallise difficilement ce qui la distingue du dérivé triméthylé ; l'eau de baryte bouillante lui fait perdre deux molécules d'anhydride carbonique avec mise en liberté d'une base aminée qui est vraisemblablement la méthylamine.

La tétraméthylpurone n'a pu être isomérisée par les méthodes courantes.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LES GROUPES DES HYDRO-OXYPURINES

Les hydro-oxypurines s'obtiennent par la réduction électrolytique des di ou trioxypurines. On opère généralement avec des électrodes en plomb, sur les produits en solution dans l'acide sulfurique de 50 à 75 %. Le débit varie de 10 à 120 ampères, et la température de 0 à 35°. La durée de l'opération qui oscille entre une heure et six heures, dépend de la puissance du courant et de la température.

Les rendements sont d'autant meilleurs que la température est moins élevée. Le résultat de cette réduction est de remplacer un atome d'oxygène par deux atomes d'hydrogène. L'atome d'oxygène en position 6 est très régulièrement enlevé par le courant électrique.

Les hydro-oxypurines sont des corps solides, cristallisés, à réaction faiblement basique et possédant des propriétés réductrices plus ou moins marquées vis-à-vis du permanganate de potasse, du nitrate d'argent ammoniacal, de la liqueur cupropotassique.

Oxydées en solution acide, elles donnent des produits à caractère nettement basique qui ont, dans la solution, le caractère des

bases hydroxylées quaternaires ; par la cristallisation on obtient des composés solides dans lesquels l'oxhydrile paraît fixé, non sur l'azote, mais sur l'atome de carbone voisin, par suite d'une transposition moléculaire qui se produirait pendant le passage de l'état de dissolution à l'état solide.

Les purones, traités par l'acide chlorhydrique et le chlorate de potasse, donnent la réaction de la murexide.

Les hydro-oxypurines oxydées par le brome, l'acétate d'argent ou le bioxyde de plomb sont susceptibles de régénérer des oxypurines possédant un atome d'oxygène de moins que le composé d'où l'on était parti.

Les dioxy-hydropurines qui possèdent un atomed'oxygène en position 8, s'isomérisent facilement sous l'action des alcalis étendus en passant à la forme tautomérique, contenant l'oxhydrile OH, par laquelle on peut représenter les oxypurines. Les nouveaux composés hydroxylés ainsi obtenus ont été désignés sous le nom d'*isopurones*.

Les isopurones sont des réducteurs plus énergiques que les purones dont elles dérivent.

AMINO-HYDROPURINES

On a préparé un seul composé de cette forme, c'est la 2-amino 1-6-dihydropurine.

2-Amino 1-6-Dihydropurine = Désoxyguanine

```
       HAz — CH²
        |     |
  AzH²C      C — AzH
        ||    ||       >CH
       Az — C  —  Az
```

J. Tafel et B. Ach ont préparé ce corps, par réduction électrolytique de la guanine. On opère en solution sulfurique à 66 %, à une température qui doit être maintenue entre 16 et 20°. On précipite ensuite par l'eau, on sature par le carbonate de baryte, on filtre,

on neutralise par l'eau de baryte et on filtre bouillant. En laissant refroidir et concentrant la solution, on obtient le sulfate de désoxyguanine; on le transforme en acétate au moyen de l'acétate de baryte, et on décompose au moyen de la soude ; la désoxyguanine est précipitée.

Elle constitue de petites aiguilles anhydres, fusibles vers 204°, avec décomposition, solubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool.

La désoxyguanine est une base assez énergique qui fixe l'acide carbonique de l'air; sa solution précipite en jaune clair par le sulfate de cuivre et donne une coloration brun rouge avec le perchlorure de fer.

Elle forme des sels acides et des sels neutres. Le chlorhydrate neutre décolore immédiatement le MnO^4K et l'eau de brome à froid.

La désoxyguanine est oxydée par le bioxyde de plomb en solution acétique et par le sulfate d'argent ; les produits de la réaction n'ont pas été isolés.

Avec le brome en solution acétique, on obtient un bromhydrate de formule $C^5H^6Az^5Br$. En même temps, la désoxyguanine est oxydée et transformée en 2-aminopurine. C'est là le seul mode de préparation connu de cette dernière base.

CONCLUSION

La constitution, aujourd'hui parfaitement établie, des composés puriques montre qu'ils répondent au schéma adopté par E. Fischer comme constituant le noyau purique, et que la purine, qui en est la base, peut être représentée par les deux formules tautomères suivantes :

```
       CH                        CH
      //\                       //\
    Az   C — Az               Az   C — AzH
    |    ||   ||              |    ||   |
    HC   C    CH              HC   C    CH
     \\ /  \ /                 \\ /  \ //
      Az    AzH                 Az    Az
```

Dans l'une comme dans l'autre de ces deux formules, on constate la présence du noyau de la pyrimidine ou métadiazine relié par deux atomes de carbone communs avec la glyoxaline ou diazol 1-3.

Il semble donc qu'il serait entièrement rationnel de rapprocher des composés hétérogènes ci-dessus les corps du groupe purique, qui n'en sont qu'une complication.

Cette idée de rapprochement a, d'ailleurs, une base plus solide encore que l'identité de structure des noyaux constitutifs. Les travaux tout récents qu'ont effectués dans ce groupe W. Traube, d'une part, Gabriel et Colman, d'autre part, ont permis, comme on l'a vu, de préparer un certain nombre de composés puriques à partir de la pyrimidine. W. Traube, en particulier, a réussi à effectuer la synthèse de presque tous les composés naturels en passant par la pyrimidine ou ses homologues.

Si l'on ajoute à ces considérations qu'il y a une anomalie évi-

dente à introduire des composés deux fois cycliques au milieu des corps à chaîne ouverte de la série grasse, qu'il y a autant de raisons pour séparer ces deux classes de composés qu'on peut en trouver pour éloigner l'étude du benzène de celle de l'éthine, et les glyoxalines des dialdéhydes ou des dicétones, il paraîtra logique de souhaiter qu'une classification rationnelle place l'étude des composés puriques à la suite de celle des diazols, en les considérant comme se rattachant aux métadiazines, qui ont une partie du noyau commune avec un autre noyau.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

Historique 5

Structure des composés puriques, limites du groupe et nomenclature des dérivés 11

Classification des composés puriques 15

CHAPITRE PREMIER

PURINES 17

Purine 17

7-Méthylpurine 20

9-Méthylpurine 21

9-Phénylpurine 23

6-Méthylpurine 23

PURINES HALOGÉNÉES 24

PURINES HALOGÉNÉES 24

2-6-8-Trichloropurine 25

7-Méthyl 2-6-8-Trichloropurine 27

9-Méthyl 2-6-8-Trichloropurine 29

9-Phényl 2-6-8-Trichloropurine 31

PURINES DIHALOGÉNÉES 32

2-6-Diiodopurine 32

7-Méthyl 2-6-Dichloropurine 33

PURINES MONOHALOGÉNÉES 34

7-Méthyl 2-Chloropurine 34

7-Méthyl 2-Iodopurine 35

9-Méthyl 2-Chloropurine 36

9-Méthyl 2-Iodopurine 36

9-Phényl 2-Chloropurine.. 37
9-Phényl 2-Iodopurine.. 37

Caractères généraux du groupe des purines et de leurs composés halogénés.. 38

CHAPITRE II

OXYPURINES.. 40

MONOXYPURINES.. 41

2-Oxypurine.. 41
6-Oxypurine = Hypoxanthine.. 42
8-Oxypurine,.. 45

Homologues de la 2-Oxypurine.. 45

3-Méthyl 2-oxypurine.. 45
7-Méthyl 2-Oxypurine.. 46
3-7-Diméthyl 2-oxypurine.. 47

Homologues de l'Hypoxanthine.. 48

7-Méthyl 6-Oxypurine.. 48
9-Méthyl 6-Oxypurine.. 49
1-7-Diméthyl 6-Oxypurine.. 49
1-9-Diméthyl 6-Oxypurine.. 50

Homologues de la 8-Oxypurine.. 50

7-Méthyl 8-Oxypurine.. 50
9-Méthyl 8-Oxypurine.. 51
6-Méthyl 8-Oxypurine.. 51
9-Ethyl 8-Oxypurine.. 52
7-9-Diméthyl 8-Oxypurine.. 52

DIOXYPURINES.. 53

2-6-Dioxypurine = Xanthine.. 53
6-8-Dioxypurine.. 58

Homologues de la Xanthine.. 59

1-Méthyl 2-6-Dioxypurine.. 59
3-Méthyl 2-6-Dioxypurine.. 60
7-Méthyl 2-6-Dioxypurine = Hétéroxanthine.. 62
1-3-Diméthyl 2-6-Dioxypurine = Théophylline.. 64

1-7-Diméthyl 2-6-Dioxypurine = Paraxanthine 67
3-7-Diméthyl 2-6-Dioxypurine = Théobromine 70
1-3-7-Triméthyl 2-6-Dioxypurine = Caféine 78

HOMOLOGUES DE LA 6-8-DIOXYPURINE 91
7-Méthyl 6-8-Dioxypurine 92
9-Méthyl 6-8-Dioxypurine 92
1-9-Diméthyl 6-8-Dioxypurine 93
7-9-Diméthyl 6-8-Dioxypurine 93
1-7-9-Triméthyl 6-8-Dioxypurine 94

HOMOLOGUES DE LA 2-8-DIOXYPURINE 94
3-Méthyl 2-8-Dioxypurine 95
3-7-Diméthyl 2-8-Dioxypurine 95
3-7-9-Triméthyl 2-8-Dioxypurine 96

TRIOXYPURINES 96
2-6-8-Trioxypurine = Acide urique 96

ACIDES URIQUES ALCOYLÉS 111

ACIDES URIQUES MONOSUBSTITUÉS 111
Acide 1-Méthylurique 111
Acide 3-Méthylurique = α-Méthylurique 112
Acide 7-Méthylurique = γ-Méthylurique 113
Acide 9-Méthylurique = β-Méthylurique 114
Acide δ-Méthylurique 115
Acide ζ-Méthylurique 116
Acide 9-Ethylurique 117
Acide 9-Phénylurique 117

ACIDES URIQUES BISUBSTITUÉS 118
Acide 1-3-Diméthylurique ou γ-Diméthylurique 118
Acide 1-7-Diméthylurique 119
Acide 1-9-Diméthylurique 119
Acide 3-7-Diméthylurique ou δ-Diméthylurique 119
Acide 3-9-Diméthylurique ou α-Diméthylurique 120
Acide 7-9-Diméthylurique ou β-Diméthylurique 121
Acide ?-Diéthylurique 121
Acide 1-3-Diéthylurique 122

ACIDES URIQUES TRISUBSTITUÉS 122
Acide 1-3-7-Triméthylurique ou Hydroxycaféine 122

Acide 1-3-9-Triméthylurique.. 124
Acide 1-7-9-Triméthylurique.. 124
Acide 3-7-9-Triméthylurique.. 125

ACIDES URIQUES TETRASUBSTITUÉS.. 125

Acide 1-3-7-9-Tétraméthylurique.. 125
Acide 1-3-7-Triméthyl 9-Phénylurique.. 127
Acide 1-3-7-Triméthyl 9-Ethylurique.. 127
1-3-7-Triméthyl 2-6-Dioxy 8-Méthoxypurine (Méthoxycaféine)..... 128
1-3-7-Triméthyl 2-6-Dioxy 8-Ethoxypurine (Ethoxycaféine)........ 129
7-9-Diméthyl 8-Oxy 2-6-Diéthoxypurine.. 129
4-5-Diéthoxy-Hydroxycaféine.. 129

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LE GROUPE DES OXYPURINES.......... 130

DÉRIVÉS HALOGÉNÉS DES OXYPURINES.. 133

DÉRIVÉS HALOGÉNÉS DE LA 6-OXYPURINE.. 133

7-Méthyl 6-Oxy 2-Chloropurine.. 133
1-7-Diméthyl 6-Oxy 2-Chloropurine.. 134
6-Oxy 2-8-Dichloropurine.. 134
6-Ethoxy 2-8-Dichloropurine.. 134
1-7-Diméthyl 6-Oxy 2-8-Dichloropurine.. 135

DÉRIVÉS HALOGÉNÉS DE LA 8-OXYPURINE.. 135

8-Oxy 2-6-Dichloropurine.. 135
7-Méthyl 8-Oxy 2-6-Dichloropurine.. 136
7-Méthyl 8-Ethoxy 2-6-Dichloropurine.. 136
9-Méthyl 8-Ethoxy 2-6-Dichloropurine.. 136
9-Méthyl 8-Oxy 2-6-Dichloropurine.. 137
7-9-Diméthyl 8-Oxy 2-6-Dichloropurine.. 137
9-Ethyl 8-Oxy 2-6-Dichloropurine.. 138
9-Ethyl 8-Oxy ?-Iodopurine.. 138
9-Phényl 8-Oxy 2-6-Dichloropurine.. 138

DÉRIVÉS HALOGÉNÉS DE LA 2-6-DIOXYPURINE.. 139

8-Chloro 2-6-Dioxypurine.. 139
8-Chloro 2-6-Diéthoxypurine.. 139
8-Bromo 2-6-Dioxypurine.. 140
1-Méthyl 2-6-Dioxy 8-Bromopurine.. 140
3-Méthyl 2-6-Dioxy 8-Chloropurine.. 140
1-3-Diméthyl 2-6-Dioxy 8-Chloropurine = Chlorothéophylline.... 141
1-3-Diméthyl 2-6-Dioxy 8-Bromopurine = Bromothéophylline..... 141
1-7-Diméthyl 2-6-Dioxy 8-Chloropurine = Chloroparaxanthine.... 142

3-7-Diméthyl 2-6-Dioxy 8-Chloropurine = Chlorothéobromine 142
3-7-Diméthyl 2-6-Dioxy 8-Bromopurine = Bromothéobromine 142
1-3-7-Triméthyl 2-6-Dioxy 8-Chloropurine = Chlorocaféine........ 143
1-3-7-Triméthyl 2-6-Dioxy 8-Bromopurine = Bromocaféine....... 144
3-7-9-Triméthyl 2-6-Dioxy 8-Iodopurine.......................... 145

Dérivés halogénés de la 6-8-Dioxypurine 146

7-Méthyl 6-8-Diéthoxy 2-Chloropurine.......................... 146
7-Méthyl-Oxy-Ethoxy-Chloropurine.............................. 146
9-Méthyl 6-8-Dioxy 2-Chloropurine 146
1-9-Diméthyl 6-8-Dioxy 2-Chloropurine......................... 147
7-9-Diméthyl 6-8-Dioxy 2-Chloropurine......................... 147
1-7-9-Triméthyl 6-8-Dioxy 2-Chloropurine...................... 147
7-9-Diméthyl 8-Oxy 6-Ethoxy 2-Chloropurine.................... 147
9-Méthyl ?-Diéthoxychloropurine............................... 148

Dérivés halogénés de la 2-8-Dioxypurine 148

3-Méthyl 2-8-Dioxy 6-Chloropurine............................. 148
3-7-Diméthyl 2-8-Dioxy 6-Chloropurine......................... 148

Considérations générales sur les oxypurines halogénées 149

CHAPITRE III

AMINOPURINES.. 151

MONOAMINOPURINES.. 151

2-Aminopurine 151
6-Aminopurine = Adénine.................................. 152

Homologues de la 2-aminopurine 155

7-Méthyl 2-Aminopurine................................... 155
9-Méthyl 2-Aminopurine 156

Homologues de la 6-aminopurine 156

7-Méthyl 6-Aminopurine.................................... 156
9-Méthyl 6-Aminopurine.................................... 157
9-Méthyl 6-Aminopurine.................................... 158
Benzyladénine... 158

Homologue de la 8-aminopurine.............................. 158

7-Méthyl 8-Aminopurine.................................... 158

DIAMINOPURINES... 159

7-Méthyl 2-6-Diaminopurine.............................. 159

AMINOPURINES HALOGÉNÉES.................................. 159

6-Amino 2-6-Dichloropurine = Dichloradénine.............. 159
6-Amino bromopurine = Bromadénine........................ 160
7-Méthyl 6-Amino 2-Chloropurine.......................... 160
7-Méthyl 6-Méthylamino 2-Chloropurine.................... 161
7-Méthyl 6-Amino 2-8-Dichloropurine...................... 162
9-Méthyl 6-Amino 2-8-Dichloropurine...................... 162
9-Phényl 6-Amino 2-8-Dichloropurine...................... 162
7-Méthyl 8-Amino 2-6-Dichloropurine...................... 162
9-Méthyl 8-Amino 2-6-Dichloropurine...................... 163
9-Phényl 8-Amino 2-6-Dichloropurine...................... 163
Considérations générales sur le groupe des Aminopurines.. 163

CHAPITRE IV

AMINO-OXYPURINES... 165

2-Amino 6-Oxypurine = Guanine............................ 165
7-Méthyl 2-Amino 6-Oxypurine = Epiguanine................ 169
1-7-Diméthyl 2-Amino 6-Oxypurine......................... 169
6-Amino 2-Oxypurine...................................... 170
3-7-Diméthyl 6-Amino 2-Oxypurine......................... 170
6-Amino 8-Oxypurine...................................... 170
2-Amino 6-8-Dioxypurine.................................. 171
6-Amino 2-8-Dioxypurine.................................. 171
7-Méthyl 6 Amino 2-8-Dioxypurine......................... 172
3-Méthyl 6-Amino 2-8-Dioxypurine......................... 172
9-Phényl 6-Amino 2-8-Dioxypurine......................... 172
3-7-Diméthyl 6-Amino 2-8-Dioxypurine..................... 172
7-Méthyl 8-Amino 2-6-Dioxypurine......................... 173
1-3-7-Triméthyl 8-Amino 2-6-Dioxypurine.................. 173
2-6-Diamino 8-Oxypurine.................................. 174
2-Amino 6-Oxy 8-Bromopurine.............................. 174
2-Amino 8-Oxy 6-Chloropurine............................. 174
2-Amino 8-Oxy 6-Iodopurine............................... 175
7-Méthyl 2-Hydrazino 2-Chloropurine...................... 175
Hydrazo-Méthylchloropurine............................... 175
6-Amino 2-Oxy 8-Chloropurine............................. 176
6-Amino 2-Ethoxy 8-Chloropurine.......................... 176

3-7-Diméthyl 6-Amino 2-Oxy 8-Chloropurine 176
6-Amino 8-Oxy 2-Chloropurine 176
7-Méthyl 6-Amino 8-Oxy 2-Chloropurine 177
9-Méthyl 6-Amino 8-Oxy 2-Chloropurine 177
9-Phényl 6-Amino 8-Oxy 2-Chloropurine 177
9-Phényl 2-Amino 8-Oxy 6-Chloropurine 178

Considérations générales sur le groupe des Amino-Oxypurines .. 178

CHAPITRE V

THIOPURINES 180

Dérivés des Monothiopurines 181

7-Méthyl 2-Thiopurine 181
7-Méthyl 6-Thiopurine 181
7-Méthyl 6-Méthylthiopurine 182
6-Méthyl 8-Thiopurine 182

Dérivés des Dithiopurines 182

7-Méthyl 2-6-Dithiopurine 183

Trithiopurines 183

2-6-8-Trithiopurine 183
7-Méthyl 2-6-8-Trithiopurine 183

Oxythiopurines 184

7-Méthyl 2-Ethoxy 6-Thiopurine 184
7-Méthyl 2-Oxy 6-Thiopurine 184
2-6-Dioxy 8-Thiopurine = Thioxanthine 184
1-3-7-Triméthyl 2-6-Dioxy 8-Thiopurine 185
7-Méthyl 6-Thio 2-Chloropurine 185

Considérations générales sur le groupe des Thiopurines 186

CHAPITRE VI

HYDRO-OXYPURINES 187

2-Oxy 1-6-Dihydropurine = Désoxyxanthine 187
3-Méthyl 2-Oxy 1-6-Dihydropurine 188

7-Méthyl 2-Oxy 1-6-Dihydropurine = Désoxhyhétéroxanthine..... 189
3-7-Diméthyl 2-Oxy 1-6-Dihydropurine = Désoxythéobromine.... 190
1-3-7-Triméthyl 2-Oxy 1-6-Dihydropurine = Désoxycaféine. 191
3-7-Diméthyl 2-Oxy 1-Méthylhydroxypurine........................ 192
2-8-Dioxy 1-6-Dihydropurine = Purone. 193
Isopurone.. 195
3-Méthyl 2-8-Dioxy 1-6-Dihydropurine.......................... 196
1-3-Diméthyl 2-8-Dioxy 1-6-Dihydropurine....................... 196
3-9-Diméthyl 2-8-Dioxy 1-6-Dihydropurine....................... 197
7-9-Diméthyl 2-8-Dioxy 1-6-Dihydropurine....................... 197
1-3-7-Triméthyl 2-8-Dioxy 1-6-Dihydropurine.................... 197
1-3-7-9-Tétraméthyl 2-8-Dioxy 1-6-Dihydropurine....... 198

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LE GROUPE DES HYDROOXYPURINES... 199

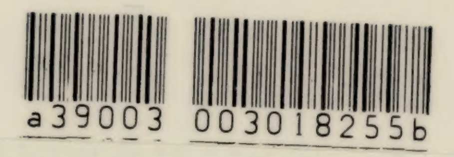
AMINO-HYDROPURINES. 200

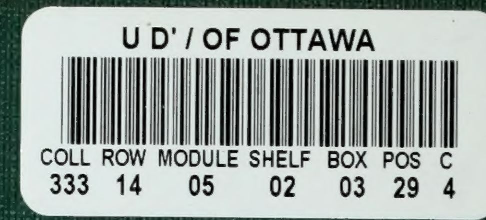
2-Amino 1-6-Dihydropurine = Désoxyguanine.. 200

CONCLUSION.. 202

MONTPELLIER. — IMPRIMERIE DELORD-BOEHM ET MARTIAL.




a39003 00301825 5b


U D' / OF OTTAWA
COLL ROW MODULE SHELF BOX POS C
333 14 05 02 03 29 4